Aus der Klinik für Anästhesiologie
der
Johannes Gutenberg- Universität

Lachgas: Stellenwert gestern, heute, morgen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg- Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Susanne Maier
aus Saarbrücken

Mainz, 2001

Dekan:	Univ.- Prof. Dr. med. Jörg Michaelis
1. Gutachter:	Univ.- Prof. Dr. med. Wolfgang Heinrichs
2. Gutachter:	Priv.- Doz. Dr. med. Federico Latorre

Tag der Promotion:	17.7.2001

Berichte aus der Medizin

Susanne Maier

Lachgas

Stellenwert gestern, heute, morgen

D 77 (Diss. Universität Mainz)

Shaker Verlag
Aachen 2001

Die Deutsche Bibliothek - CIP-Einheitsaufnahme

Maier, Susanne:
Lachgas : Stellenwert gestern, heute, morgen / Susanne Maier.
Aachen : Shaker, 2001
(Berichte aus der Medizin)
Zugl.: Mainz, Univ., Diss., 2001
ISBN 3-8265-9265-4

Printed in Germany.

ISBN 3-8265-9265-4
ISSN 0945-0890

Shaker Verlag GmbH • Postfach 1290 • 52013 Aachen
Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9
Internet: www.shaker.de • eMail: info@shaker.de

„Dinge zu bezweifeln, die ganz ohne weitere Untersuchung jetzt geglaubt werden, das ist die Hauptsache überall.“

Georg Christoph Lichtenberg (1742-1799),
Göttinger Physiker und Aufklärer

INHALTSVERZEICHNIS

Verzeichnis der Abkürzungen

AEP	akustisch evozierte Potentiale
ASA	American Society of Anesthesiologists, www.asahq.org
atm	Atmosphären (Druck)
BDA	Bund deutscher Anästhesisten e.V.
BIS	Bispektralindex
CO_2	Kohlendioxid
COSHH	Control of Substances hazardous to Health
CP_{50}	calculated blood concentration of Propofol at which 50% of patient responded
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., www.dgai.de
DNA	deoxyribonucleic acid
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EC	effective concentration
FRC	Funktionale Residualkapazität
GABA	Gamma amino butyric acid (Gamma-Aminobuttersäure)
GIFT	Gamete Intrafallopian Transfer
Hz	Hertz (Frequenz)
KHK	Koronare Herzkrankheit
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
MAK	Maximale Arbeitsplatzkonzentration

MIR	minimum infusion rate
MN	Micronuclei
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health, http://www.cdc.gov/niosh/homepage.html
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NO	Stickstoffmonoxid
N_2O	Stickoxidul
NO_2	Stickstoffdioxid
O_2	Sauerstoff
PA	Pulmonalarterie
PONV	postoperative nausea and vomiting
ppb	parts per billion
ppm	parts per million
SCE	sister chromatid exchange: Schwesterchromatidaustausch
SLEC	spontaneous lower esophageal contraction
SSEP	somatosensorisch evozierte Potentiale
TIVA	totale intravenöse Anästhesie
TRGS	Technische Regeln Gefahrstoffe
VEP	visuell evozierte Potentiale
ZNS	Zentralnervensystem

Vorwort

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine Literaturarbeit. Um dem Wesen einer solchen besser entsprechen und die Referenzen den einzelnen Textstellen einfacher zuordnen zu können, wurden entgegen üblichen Gepflogenheiten die Literaturstellen jeweils als Fußnote eingefügt. Der Leser findet sie aber entsprechend den gängigen Regeln der Promotionsordnung nochmals in alphabetischer Reihenfolge im Literaturverzeichnis.

1 Einleitung

Bereits vor über 200 Jahren wurde Lachgas erstmalig synthetisiert und gilt heute noch vielen Anästhesisten als einer der Eckpfeiler der modernen Anästhesie. Studiert man jedoch die Literatur insbesondere der letzten zehn Jahre, so findet man immer mehr Autoren, die sich kritisch mit diesem doch scheinbar idealen Anästhetikum auseinandersetzen, ja sogar seinen Nutzen ganz in Frage stellen. Inzwischen gibt es erste Kliniken, welche aufgrund verschiedenster Überlegungen völlig auf den Einsatz von Lachgas verzichten.

Die vorliegende Arbeit stellt den Versuch dar, die Literatur zum Thema Lachgas unter Berücksichtigung aller relevanten Aspekte aufzuarbeiten, um den heutigen Stellenwert der Substanz zu bestimmen und einen Ausblick auf die Zukunft zu geben.

2 Geschichte

Die Grundlagen der modernen Anästhesie sind nicht, wie leider häufig fälschlicherweise dargestellt, von Chirurgen erarbeitet, sondern von Wissenschaftlern, die sich quasi „nebenher“ mit Fragestellungen der physiologischen Chemie beschäftigten. So war *Joseph Priestley*, der als Vater des Lachgases gelten kann, von Hause aus Pfarrer und Forscher. Nachdem er im Jahre 1771 den Sauerstoff isoliert hatte, dem später *Lavoisier* erst seinen heutigen Namen gab, gelang ihm bereits ein Jahr später erstmals die Synthese von Lachgas.

Aus den Lehren von *Lavoisier* und *Priestley* entwickelte sich dann eine Schule, die man als „Pneumatische Medizin“ bezeichnete und deren Ziel darin bestand, die neu entdeckten Gase zu therapeutischen Zwecken anzuwenden.

In einem der bekanntesten Institute dieser Schule, dem „Pneumatischen Institut“ von *Dr. Thomas Beddoes* in Bristol, wirkte seit 1798 *Humphrey Davy*, der als erster die analgetischen Eigenschaften von Lachgas entdeckte, indem er es im Selbstversuch gegen Kopf- und Zahnschmerzen anwandte. Bereits aus dem Jahre 1800 datiert sein Vorschlag, Lachgas bei chirurgischen Eingriffen anzuwenden, doch dieser blieb weitestgehend unbeachtet. Als Chemiker verfolgte er seine Entdeckung auch nicht weiter, so dass es weitere 50 Jahre brauchte, bis Lachgas seinen Einzug in die Medizin hielt.

Statt dessen verbreitete es sich jedoch bald als Rauschmittel in allen Gesellschaftsschichten: Während „Lachgasparties“ fest zum britischen und amerikanischen Gesellschaftsleben der besseren Kreise gehörten, amüsierte sich das niedere Volk auf Jahrmärkten und in Varietés über das zum Teil groteske Verhalten von Menschen, die sich im Lachgasrausch befanden.



***Bild 1**: "*Living made easy*" oder "*Prescription for scolding wives*" von G. Cruikshank (1792-1878) entstanden 1830, aus: L. Brandt: Illustrierte Geschichte der Anästhesie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1997*

Einer der großen „Entertainer“ seiner Zeit war *Gardner Quincy Colton*, der mit seiner Truppe über Land reiste und 1844 in Hartford/Connecticut gastierte. Dort erlebte *Horace Wells*, ein Zahnarzt der Stadt, als Gast der Vorstellung auch einen Menschen, der sich im Lachgasrausch verletzt hatte, aber offenbar keine Schmerzen zu spüren schien, bis er aus seinem Rausch wieder erwachte. Das brachte *Horace Wells* auf die Idee, dass man mit Hilfe von Lachgas auch schmerzfrei Zähne ziehen könne.

Gleich am folgenden Tag, dem 11. Dezember 1844, veranlasste er *Colton,* ihn in die Geheimnisse der Lachgasherstellung und seiner Anwendung einzuweisen. In einem heroischen Selbstversuch ließ er sich in Lachgasanästhesie von seinem Assistenten einen Weisheitszahn extrahieren. Nachdem er die Substanz in mehr als einem Dutzend Fälle erfolgreich angewandt hatte, wurde er auf Vermittlung des Gelehrten *Charles Thomas Jackson* für den 25. Januar 1845 nach Boston eingeladen, um seine Entdeckung vor dem berühmten

Chirurgen *Dr. John Collins Warren* und einem Ärztekollegium am Massachusetts General Hospital zu demonstrieren.

Die Vorführung scheiterte kläglich; ob an der Ungeduld des Chirurgen, an der Undichtigkeit des Beatmungssystems, an der Verunreinigung der Substanz oder an dem stark übergewichtigen und alkoholabhängigen Patienten lässt sich retrospektiv nicht klären. Wells wurde als Schwindler beschimpft und aus dem Hörsaal gejagt, und wieder schien sich die These des französischen Chirurgen *Armand Louis Velpeau* zu bestätigen, der 1839 sagte: „*Éviter la douleur dans les opérations est une chimère qu'il n'est pas permis de poursuivre aujourd'hui.*" (Schmerzen bei Operationen zu vermeiden, ist ein Hirngespinst, das man heute nicht mehr verfolgen darf).







Bild 2:
Joseph Priestley *(1733-1804),* ***Humphrey Davy*** *(1778-1829),* ***Horace Wells*** *(1815-1848), Von Links nach Rechts, aus: L. Brandt: Illustrierte Geschichte der Anästhesie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1997*

Gut ein Jahr später, im Oktober des Jahres 1846, demonstrierte *Morton*, ein Schüler von *Horace Wells* vor dem gleichen Kollegium im Massachusetts General Hospital erfolgreich die Entfernung eines Halstumors unter Äthernarkose mittels einer Apparatur, die kurz zuvor erst fertiggestellt worden war. Dieser in Boston seither alljährlich als „Ether day" gefeierte Anlass entlockte dem gestrengen Chefchirurgen *Warren* das geflügelte Wort: „*Gentleman, this is no humbug*".

Während sich in der Folgezeit *Morton* und *Thomas Jackson* noch über die „Urheberrechte“ an der Äthernarkose stritten, verfasste der Chirurg *Henry Jacob Bigelow* als Augenzeuge des „Ether day“ einen ersten Bericht für die American Academy of Art and Science. Sein Vater, *Jacob Bigelow*, sandte die Abhandlung seines Sohnes an den Londoner Chirurgen *Robert Liston*, der diese Entdeckung in der bereits damals renommierten Zeitschrift *Lancet* publizierte. Auf diese Weise trat die Äthernarkose, aus Amerika kommend, ihren Siegeszug über England und Frankreich auf den Kontinent an, während Lachgas zunächst in Vergessenheit zu geraten schien.

1847 wurde eine weitere Substanz, nämlich Chloroform, durch den Physiologen *Jean-Pierre Flourens* in Tierversuchen als Narkotikum identifiziert. Da er seine Entdeckung nicht vehement genug publik machte, gilt der schottische Geburtshelfer *James Young Simpson* als Entdecker der Chloroformnarkose. Während Chloroform den Äther zunächst fast völlig verdrängte, zeigten sich nach dessen breiterer Anwendung gehäuft Todesfälle bei Überdosierung, so dass man 1890 wieder auf den weniger toxischen Chlorethyläther zurückgriff.

Im 20. Jahrhundert schließlich verschwanden Äther wie Chloroform; statt dessen eroberte Lachgas wieder seinen Platz zurück. Insbesondere in den angelsächsischen Ländern wurde die Sauerstoff-Lachgasnarkose angewandt. In Deutschland hingegen schien die Verwendung an den technischen Schwierigkeiten und dem Fehlen gut ausgebildeter Narkotiseure zu scheitern.[1]

Als Wegbereiter der Lachgas-Sauerstoff-Narkosetechnik in Deutschland kann *Helmut Schmidt* gelten, der als Mitarbeiter von *Paul Sudeck* im Universitäts-Krankenhaus Eppendorf tätig war und dessen anästhesiologische Forschungsarbeit begeistert unterstützte.

1 Watermann K. (1936) Geschichtliches über die Entdeckung der Narkose unter besonderer Berücksichtigung der Arbeiten Henry Hill Hickmanns. Inauguraldissertation. Medizinische Akademie zu Düsseldorf.

Nach Entwicklung des ersten Kreisnarkosegerätes in Zusammenarbeit mit dem Physiologischen Institut in Hamburg und der Lübecker Firma Dräger habilitierte sich *Schmidt* 1928 mit der Arbeit:

"*Die Leistung der Stickoxidulnarkose in der Chirurgie. Eine vergleichende Narkosestudie zur Wiedereinführung und zum Ausbau der Lachgas-Sauerstoffnarkose in Deutschland*."

3 Vorkommen

Lachgas entsteht ubiquitär in der Natur bei Fäulnisprozessen durch mikrobielle Umwandlung stickstoffhaltiger Substanzen. Die Landwirtschaft ist mit 52% die Hauptquelle der vom Menschen erzeugten Lachgasemissionen u.a. durch übermäßigen Einsatz von Düngemitteln. Weitere Ursachen sind industrielle Prozesse (27%), worunter beispielsweise auch die Verwendung von Lachgas als Treibmittel in Lebensmittelspraydosen fällt, die Energieproduktion durch Verwendung fossiler Brennstoffe (16%) und die Forstwirtschaft (4%).[2] Die geschätzten jährlichen Emissionen aus natürlichen Quellen belaufen sich auf weltweit ca. 145 Millionen Tonnen. Dagegen macht der Anteil des medizinisch genutzten Gases am globalen Ausstoß nur etwa 1% aus.[3]

[2] Sensi A.: Agriculture and climate change, EU Communication to UNFCC, final version 10.6.1999

[3] Sherman S.J., Cullen B. (1988) Nitrous oxide and the greenhouse effect. Anesthesiology, **68**: 817-818

4 Herstellung

Zur Herstellung wird Ammoniumnitrat bei 245-270°C erhitzt und mittels Wasser, Natronlauge und Alkali gereinigt. Als Verunreinigungen entstehen während dieses Prozesses NO (Stickstoffmonoxid) und NO_2, die beide toxisch wirken.

Für den medizinischen Bedarf wird hochgereinigtes Lachgas gemäß den Anforderungen des Europäischen Arzneimittelbuches verwendet. Dieses enthält mindestens 98% Stickoxidul in der Gasphase.[4]

[4] Europäisches Arzneimittelbuch, Ausgabe 1998, pp 863-866

5 Physikalische Eigenschaften

Es handelt sich um ein anorganisches farb-, geschmacks- und geruchloses Gas mit einem Molekulargewicht von 44 Dalton. Seine kritische Temperatur wurde mit 36,5°C bestimmt, der kritische Druck mit 72,6 bar. Bei Raumtemperatur ist Lachgas gasförmig.

Die Aufbewahrung erfolgt in grauen Stahlflaschen unter einem Druck von 51 atm. Nach der neuen ISO 32-Norm wurde die Kennzeichnung der Lachgasflaschen geändert; analog der bereits in Großbritannien und den USA geltenden Farbkodierung sind die Flaschen jetzt blau. Der Inhalt der Gasflaschen liegt zu 75% in flüssiger Form vor, der Rest ist gasförmig und steht im Gleichgewicht mit der flüssigen Phase. Beim Verdampfen wird Wärme benötigt, welche der Umgebung entzogen wird, so dass sich die Gasflasche beim Austritt des Gases abkühlt.

Lachgas selbst ist weder brennbar noch explosiv, unterstützt jedoch Brennvorgänge, da bei Temperaturen oberhalb 450°C Sauerstoff freigesetzt wird. Bis Mitte der Siebziger Jahre fand es gelegentlich als Füllgas bei Laparoskopien Verwendung, wurde dann aber wieder aufgegeben. Anlässlich der pelviskopischen Sterilisation einer Frau in Ägypten kam es beim Einsatz des Elektrokauters zu einer intraabdominalen Explosion mit tödlichem Ausgang.[5]

---

[5] El-Kady, A. A. , Abd-el-Razek, M. (1976) Intraperitoneal explosion during female sterilization by laparoscopic electrocoagulation. A case report. Int J Gynaecol Obstet 14: 487-488

6 Pharmakokinetik

Der Blut/Gasverteilungskoeffizient liegt bei 0,47, der Fett/Gasverteilungskoeffizient bei 1,4.

Im Vergleich zu Stickstoff ist Lachgas circa 20 mal stärker lipidlöslich und 30 bis 35mal stärker im Blut löslich. Da es sich nicht an Blutbestandteile bindet, erfolgt der Transport im Plasma ausschließlich in physikalischer Lösung. Aus seiner hohen Diffusionsgeschwindigkeit und der geringen Löslichkeit resultiert nach der initialen Anflutungsphase eine rasche Sättigung aller Kompartimente. Die Tatsache, dass durch die rasche Diffusion ins Blut und auch ins Gewebe die Konzentration dort schneller ansteigt als im inspiratorischen Gasgemisch, bezeichnet man als Konzentrationseffekt. Nach Beendigung der Lachgaszufuhr tritt ebenso schnell die pulmonale Elimination ein. Dieses schnelle An- und Abfluten bedingt die immer wieder gerne zitierte gute Steuerbarkeit.

Der rasche Uptake von Lachgas ist auch Grundlage des ‚second gas'- Effektes: Durch das schnelle Übertreten von Lachgas ins Blut, erhöhen sich proportional die Konzentrationen der Gase in der Alveole, was nun eine ebenfalls beschleunigte Aufnahme entlang dem Konzentrationsgradienten mit sich bringt. Potente Inhalationsanästhetika werden bei hohen Lachgaskonzentrationen auf diese Weise schneller aufgenommen und erreichen früher Gleichgewichtskonzentrationen als rein nach den physikalischen Eigenschaften zu erwarten wäre.[6]

---

[6] Stenquist O. (1994) Nitrous oxide kinetics. Acta Anaesthesiol Scand **38**: 757-760

Lachgas wird im Gegensatz zu den Inhalationsanästhetika nicht metabolisiert, sondern lediglich pulmonal eliminiert. Die Pharmakokinetik der Substanz bleibt daher bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz völlig unbeeinflusst; manche Lehrbücher empfehlen die Substanz sogar explizit für diese Patientenkollektive.

7 Pharmakodynamik

Lachgas ist eine analgetisch wirkende Substanz mit schwachem anästhetischen Effekt und reduziert die MAC volatiler Anästhetika, zu deren Supplementierung es eingesetzt wird.

Der MAC- Wert wurde mit etwa 105 bestimmt. Für das Erreichen von 1 MAC sind damit allerdings hyperbare Bedingungen erforderlich.[7] Eine Narkoseeinleitung bzw. Aufrechterhaltung allein mit Lachgas ist unmöglich, da hierzu hypoxische Gemische notwendig wären.

Russel und Kollegen untersuchten 1990 die Auswirkungen einer reinen Lachgas-Narkose auf gesunde Freiwillige unter hyperbaren Bedingungen und kamen zu dem Ergebnis, dass nach einer Phase der raschen Anflutung nur schwer ein stabiler Zustand der physiologischen Parameter zu erhalten war.[8] Als Folge einer reinen Lachgasnarkose traten jedoch eine Rigidität der Muskulatur am Körperstamm, ruckartige Bewegungen, dilatierte Pupillen und Tachypnoe

als Zeichen einer ausgeprägten Sympathikusaktivierung auf.

---

[7] Hornbein, T.F., Eger II, E. I., Winter, P.M., Smith, G., Wetstone, D., Smith, K. H. (1982) The minimum alveolar concentration of nitrous oxide in man. Anesth Analg **61**: 553-556

[8] Russel, G. B., Snider, M. T., Richard, R.B., Loomis, J.L. (1990) Hyperbaric nitrous oxide as a sole agent in humans. Anesth Analg **70**: 289-295

Lachgas besitzt keine muskelrelaxierenden Eigenschaften. Während alle Inhalationsanästhetika als Triggersubstanzen für eine Maligne Hyperthermie beschrieben wurden, gilt Lachgas hier bislang als sicheres Medikament. Unter hyperbaren Bedingungen führt es allerdings zur oben beschriebenen Muskelrigidität.

8 Indikationen

Aufgrund der analgetischen Eigenschaften und der guten Steuerbarkeit von Lachgas wird es zur Supplementierung von volatilen Anästhetika im Rahmen der balancierten Anästhesie eingesetzt und hat dort längst seinen Platz gefunden. Neben der Reduktion der Nebenwirkungen der verwendeten Anästhetika wird hierbei auch gerne auf eine mögliche Kostenreduktion durch das preiswerte Stickoxidul abgestellt, wobei die Frage der Kosten häufig einer exakten Analyse nicht unbedingt standhält (vergl. auch Kapitel 21: Lachgas und Kosten).

Eine absolute Indikation für den Einsatz der Substanz findet sich allerdings in keiner Publikation.

9 Verwendung

Lachgas hat eine eher schwache analgetische Potenz. Seit etwa 150 Jahren wird es aufgrund dieser Eigenschaft im medizinischen Bereich eingesetzt. Außerhalb der Anästhesie ist sein Einsatz als Analgetikum u.a. in Großbritannien auch heute noch weit verbreitet und erfolgt als Entonox (N_2O und O_2 im Verhältnis 1:1) zur präklinischen Schmerztherapie[9] bzw. auch in der Geburtshilfe. Allein in Schweden wurde in der Zeit von 1982 bis 1991 sogar eine stetig wachsende Zahl Lachgasanalgesien bei Kreissenden durchgeführt: bis zu 65% erhielten Entonox unter der Geburt.[10] Begründet wird die breite Anwendung mit der Möglichkeit der einfachen und problemlosen Handhabung der Substanz durch die Schwangere selbst sowie der rasch einsetzenden Wirkung.

Darüber hinaus hat Lachgas offenbar immer noch seinen Platz zur Analgesie in der zahnärztlichen Praxis u.a. in Großbritannien, Skandinavien[11], Südafrika, Australien und den USA. Beim Einsatz von Lachgas werden im Gegensatz zu manchen volatilen Anästhetika, die ebenfalls gelegentlich in Zahnarztpraxen zur Anwendung kommen, keine Schleimhautirritationen beobachtet.[12] Dies förderte neben der Geruchsneutralität die breite Verwendung und steht da-

---

[9] Baskett, P. J. (1994) Nitrous oxide in prehospital care. Acta Anaesthesiol Scand **38**: 775-776

[10] Irestedt, L. (1994) Current status of nitrous oxide for obstetric pain relief. Acta Anaesthesiol Scand **38**: 771-772

[11] Petersen, J. K. (1994) Nitrous oxide analgesia in dental practice. Acta Anaesthesiol Scand **38**: 773-774

[12] McMenemin, M., Parbrook, G. D. (1988) Comparison of the effects of subanaesthetic concentrations of Isoflurane or nitrous oxide in volunteers. Br J Anaesth **60**: 56-63

mit in einer etwa 150-jährigen Tradition.[13] In Deutschland ist die Anwendung in der Zahnheilkunde schlichtweg unüblich.

Offenbar ist die Angst vor dem Zahnarzt in den genannten Ländern so verbreitet, dass niedergelassene Zahnärzte selbst vor einer Prämedikation mit Midazolam(INN) nicht zurückschrecken. Ein Problem ist allerdings die Einschränkung der Verkehrstüchtigkeit, die nach Gabe von Midazolam(INN) erst wieder Stunden nach dem Zahnarztbesuch gegeben wäre. Hier ist Lachgas für den Zahnarzt die bessere Alternative, weil die Wirkung kürzer anhält und dadurch die Rückkehr der kognitiven Funktionen früher erfolgt.[14]

Selbst aktuelle Arbeiten aus den USA belegen den Stellenwert von Lachgas in der pädiatrischen zahnärztlichen Praxis.[15] [16] Hier werden Monitoring des kleinen Patienten und Absaugung des Lachgases gleich miteinander verknüpft, indem aus einer nasalen Absaugmaske regelmäßige Proben entnommen und mittels Kapnograph analysiert werden. Immerhin zeigte sich in der mit 40% Lachgas beatmeten Gruppe eine Verringerung des CO_2 im Sinne einer Hypoventilation, während sich in der erstzitierten Arbeit kein Hinweis auf eine Hypoxämie in der Lachgasgruppe fand.

---

[13] Odontical Society Great Britain. (1869) Stickstoff-Oxydul als Anaestheticum und die Anwendung des Stickstoff-Oxyduls bei Zahn-und anderen chirurgischen Operationen. Übersetzung von zur Nedden, A. D. C. Ash & Sons (Hrsg.), Berlin

[14] Thompson J. M., Neave N., Moss, M. C., Scholey, A. B., Wesnes, K., Girdler, N. M. (1999) Cognitive properties of sedation agents: comparison of the effects of nitrous oxide and Midazolam on memory and mood. Br Dent J **187**: 557-562

[15] Leelataweewud, P., Vann, W. F. Jr, Dilley, D. C., Lucas, W. J. (2000) The physiological effects of supplemental oxygen versus nitrous oxide/ oxygen sedation of pediatric dental patients. Pediatr Dent **22**: 125-133

[16] Primosh, R. E., Buzzi, I. M., Jerrell, G. (2000) Monitoring pediatric patients with nasal mask capnography. Pediat Dentist **22**: 120-124

Seltene Anwendungsbereiche, wie beispielsweise die Behandlung des akuten Migräneanfalls in der Notaufnahme eines amerikanischen Krankenhauses bilden jedoch eher die Ausnahme und sind Gegenstand von Studien.[17] Auch wenn diese Untersuchung bereits im Jahr 1999 veröffentlicht wurde, so verblüfft doch die Schlussfolgerung der Autoren, beim Stand der heutigen Pharmakotherapie weitere Studien zum Effekt von Lachgas im Vergleich zu anderen Therapien der Migräne initiieren zu wollen.

Während Anästhesisten die Verwendung von Lachgas durchaus zunehmend kritisch hinterfragen, nicht zuletzt wegen der möglichen Arbeitsplatzkontamination und der damit verbundenen Risiken für die eigene Gesundheit, propagieren unter anderem französische Arbeiten der letzten beiden Jahre den Einsatz zunehmend auch außerhalb des Anästhesie, etwa in der Pädiatrie und der pädiatrischen Onkologie.[18] [19]

Begeistert zeigen sich die Pädiater über die sedierenden und analgetischen Potenzen von Entonox (in Frankreich MEOPA) im Rahmen schmerzhafter oder unangenehmer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen wie Lumbalpunktionen, Endoskopien und Verbandswechsel beim kindlichen Verbrennungspatienten.

---

[17] Triner, W.R., Bartfield, J. M., Birdwell, M., Raccio-Robak, N. (1999) Nitrous oxide for the treatment of acute migraine headache. Am J Emerg Med **17**: 252-254

[18] Michaud, L., Gottrand, F., Ganga-Zandzou, P. S., Quali, M., Vetter-Lafargue, A., Lambilliotte, A., Dalmas, S., Turck, D. (1999): Nitrous oxide sedation in pediatric patients undergoing gastrointestinal endoscopy. JPGN **28**: 310-314

[19] Vic, P., Laguette, D., Blondin, G., Blayo, M., Thirion, S., Queinnec, C., Lew, J., Mehu, G., Broussine, L. (1999) Utilisation du mélange équimolaire oxygène-protoxyde d'azote dans un service de pédiatrie générale. Arch Pédiatr **6**: 884-888

Hervorgehoben wird, neben der hervorragenden Akzeptanz durch die kleinen Patienten, auch die Tatsache, dass mit MEOPA eine Substanz zur Verfügung stehe, deren gute kardiovaskuläre und respiratorische Verträglichkeit die Anwendung „*en toute sécurité*“ ganz ohne die Hilfe des Anästhesisten und ohne Monitoring ermögliche. Allein der bloße Gedanke an einen Einsatz von Lachgas ohne apparative Überwachungsmöglichkeit sowie an die Arbeitsplatzkontamination durch das offene System führt bei Anästhesisten sicher eher zur Ablehnung einer solchen Methode.

Eine mögliche Warnung vor allzu großzügigem Gebrauch von Lachgas ist sicher der Fallbericht eines gesunden sieben Monate alten weiblichen Säuglings. Während drei aufeinanderfolgender Narkoseeinleitungen, welche als Maskeneinleitungen, zuletzt sogar unter EEG-Monitoring, durchgeführt wurden, kam es in Verbindung mit Lachgas zu generalisierten tonisch-klonischen Krampfanfällen. Sowohl eine Hypoglykämie als auch eine Hypoxie als Ursache der Anfälle konnten ausgeschlossen werden, so dass letztlich nur Lachgas als auslösendes Agens postuliert werden konnte.[20]

Auf die zunehmende missbräuchliche Anwendung von Lachgas machten Ende der Neunziger Jahre neben der Boulevardpresse auch medizinische Zeitschriften aufmerksam: Unter dem Titel „*Lachgas für viele Jugendliche Partyspaß*“ geht die *Ärztezeitung* einem neuen Trend unter Jugendlichen nach. Quelle für die Beschaffung sei dabei vielfach das Industriestickoxidul, das neben den eigentlichen Lachgas-Nebenwirkungen noch zusätzliche Gefahren durch mögliche toxische Verunreinigungen (z.B. Stickstoffmonoxid) in sich birgt.[21]

---

[20] Lannes, M., Desparmet, J. F., Zifkin, B. (1997) Generalized seizures associated with nitrous oxide in an infant. Anesthesiology **87**: 705-708.

[21] Kullmann, K. Lachgas für viele Jugendliche neuer Party-Spaß. Ärzte-Zeitung Nr. 177 vom 2.10.1998, Seite 24

Längst findet der kundige Internetsucher auch Lachgas im Web:

Unter:
http://www.erowid.org/entheogens/nitrous/nitrous-health.shtm
vom 24.1.2001 findet sich eine eher zweifelhafte Homepage zum Thema mit Hinweisen für einen „sachgemäßen Missbrauch“ und der Warnung vor möglichen toxischen Schäden bei Langzeitanwendern.[22] Es ist ärztliche Aufgabe hier entsprechende Aufklärung zu leisten.

9.1 Gebrauch von Lachgas in der Geburtshilfe

Wie bereits beschrieben, ist in Deutschland der Einsatz von Lachgas in der heutigen Geburtshilfe, insbesondere seit der breiten Anwendung der Periduralanästhesie, unüblich. Um so mehr erstaunt daher ein untergeordneter Aspekt einer Umfrage aus dem Jahr 1994 an den anästhesiologischen Abteilungen der Krankenhäuser Nordrhein-Westfalens, welche die Verwendung von N_2O zur Schmerzlinderung unter der Geburt an immerhin 5,2% der Kliniken erwähnt.[23]

Auch in einer weiteren Publikation, diesmal nach einer Umfrage an deutschen Universitätsklinika im Jahr 1996, erscheint Lachgas noch in der Liste der möglichen Analgesieverfahren.[24] Allerdings räumen die Verfasser ein, dass der Einsatz von Lachgas die Ausnahme bilde.

---

[22] http://www.erowid.org/entheogens/nitrous/nitrous.shtml (Status vom 1.2.2001)

[23] Meuser, T., Grond, S., Lynch, J., Irnich, M. F., Lehmann, K. A. (1997) Stand der Analgesie und Anästhesie in der Geburtshilfe. Eine Umfrage aus Nordrhein Westfalen. Anästhesist **46**: 532-535

[24] Wulf, H., Stamer, U. (1998) Aktuelle Praxis der Analgesie in der Geburtshilfe an den deutschen Universitätsklinika. Anästhesist **47**: 757-764

Nicht zuletzt machen sie auch keine Aussage darüber, ob Lachgas im Kreissaal von Hebammen respektive Geburtshelfern oder unter Aufsicht eines Anästhesisten eingesetzt wird.

Nicht allein in Deutschland besteht allerdings Einigkeit darüber, dass die Periduralanästhesie den „Goldstandard" in der geburtshilflichen Schmerztherapie seit Beginn der Achtziger Jahre darstellt, weshalb ihr Einsatz auch weiterhin stetig zunimmt.[25]

Aufgrund steigender Sectiohäufigkeit (in entsprechenden Zentren liegen die Zahlen bei 25% und darüber) hat auch die Zahl der Narkosen in diesem Bereich entsprechend zugenommen. Im Gegensatz zum angloamerikanischen Raum, in dem Kaiserschnitte vorwiegend in Regionalanästhesie durchgeführt werden, preferieren deutsche Frauen (oder deren Anästhesisten?) für elektive und viel mehr noch für notfallmäßige Sectiones eine Allgemeinanästhesie.[26] [27]

Zwar zeichnet sich auch hier der internationale Trend zur Regionalanästhesie langsam ab, doch ist dieser in Deutschland schwächer ausgeprägt als in den Nachbarländern.

Das Vorgehen bei der Allgemeinanästhesie ist weitestgehend standardisiert. Eine Lachgassupplementierung wird dabei vielfach wegen des Risikos der Awareness empfohlen.[28] Lachgas passiert aufgrund seines niedrigen Molekulargewichtes (44 Dalton) rasch die Plazenta: Bereits nach 3-4 Minuten beträgt die umbilical-venöse

---

[25] Shapira, S. C., Weiss, Y. S. (1996) Analgesia for labour. Curr Opin Anesthesiol **9**: 207-210

[26] Wulf, H. (1998) Aktuelle Praxis der Anästhesie zur Sectio caesarea an den deutschen Universitätsklinika: Ergebnisse einer Erhebung im Jahr 1996. Anaesthesist **47**: 59-63

[27] Meuser, T., Eichler, F., Grond, S., Winkler, B., Lehmann, K. A. (1998) Anästhesieverfahren zur Sectio caesarea in Deutschland. Eine Umfrage. Anaesthesist **47**: 557-564

[28] Bogod, D. G., Orton, J. K., Yau, H. M., Oh, T. E. (1990) Detecting awareness during general anaesthetic Caesarean section. Anaesthesia **45**: 279-284

Konzentration etwa 70% der mütterlichen arteriellen Konzentration. Empfehlungen gehen dahin, dass bis zur Entwicklung des Kindes Lachgaskonzentrationen von weniger als 50% und 0,5 MAC eines volatilen Anästhetikums angewandt werden sollten, um eventuelle negative Wirkungen auf den Feten zu minimieren.[29] [30]

Eine britische Arbeit aus dem Jahre 1990, in welcher zwei Gruppen gegenübergestellt wurden (Narkose mit 50% Lachgas versus 100% Sauerstoff als Trägergas bis zur Abnabelung), berichtete über keinen Fall von Awareness bei Verzicht auf Lachgas; statt dessen waren die Apgar- Werte sowie die Nabelvenen- pHs der Neugeborenen in der Gruppe, deren Mütter mit 100% Sauerstoff beatmet wurden, tendenziell besser. Eine statistische Signifikanz im Sinne eines generell besseren Outcomes ließ sich für das lachgasfreie Narkoseregime jedoch nicht nachweisen.[31]

Zwar muss gesagt werden, dass in dieser Studie für die ersten 5 Minuten der Narkose 1,5 MAC Isofluran gewählt wurden, also weit mehr als in den üblichen Empfehlungen, doch stellt sich die Frage, inwieweit die Zeiten für die ID (= Induction-Delivery), also die Zeitspanne bis zur Entwicklung des Kindes, jeweils vergleichbar sind. Letztlich hängen Outcome des Feten und mögliche Awareness der Mutter auch ganz entscheidend von der Geschwindigkeit des Operateurs ab; schließlich ist die Zeit bis zur Abnabelung des Kindes die kritische Phase, in welcher der transplazentare Übergang

---

[29] Glosten, B. (2000) Anesthesia for obstetrics. pp 2024-2068. In: Miller, R. D. (Ed.) Anesthesia, 5th edition, Volume 2, Churchill Livingstone, Philadelphia

[30] Gogarten, W., Marcus, M. A., van Aken, H. (1998) Anästhesie in der Gynäkologie und Geburtshilfe. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther **33**: 297-314

[31] Piggott, S. E., Bogod, D. G., Rosen, M., Rees, G. A. D., Harmer, M. (1990) Isoflurane with either 100% oxygen or 50% nitrous oxide in oxygen for Caesarian section. Br J Anaesth **65**: 325-329

von Pharmaka, die zu einer fetalen Depression führen können, stattfindet, und schließlich spricht nach dieser kritischen Phase nichts mehr gegen eine adäquate Vertiefung der Narkose, was eine Awareness verhindert. Leider macht keiner der Autoren eine Aussage über die Dauer der Narkose bis zur Kindsentwicklung.

Die Standards an unserer eigenen Klinik sehen übrigens schon immer für die Aufrechterhaltung der Sektionsnarkose bis zur Abnabelung des Kindes die Beatmung mit reinem Sauerstoff und 1,0 MAC eines volatilen Anästhetikums (Isofluran oder Sevofluran) vor.

10 Wirkungsmechanismen

Im Jahre 1973 konnte *Chapman* zeigen, dass die Inhalation von 25% Lachgas beim Menschen einen analgetischen Effekt bewirkte, welcher in etwa dem von 15 mg Morphin(INN) entsprach.[32]

Parallel zur Erforschung des „Phänomens Schmerz", seiner Entstehung, Verarbeitung und Bekämpfung, widmeten sich seitdem eine Fülle von Arbeiten auch der Frage nach den Wirkprinzipien von Lachgas. Die genauen zentralen Angriffspunkte beim Menschen sind nach wie vor nicht bekannt. Als Erklärung werden analog den Tiermodellen unspezifische Wirkungen an Lipidmembranen und Interaktionen mit verschiedenen Rezeptoren diskutiert. Seitdem zunehmend auch molekularbiologische Untersuchungsmethoden zur Verfügung stehen, werden immer wieder neue Mechanismen entdeckt und bringen neben neuen Erkenntnissen auch Verwirrung mit ins Spiel.

1977 belegten *Berkowitz* und Kollegen im Tierversuch eine dosisabhängige analgetische Wirkung von Lachgas, die im Gegensatz zu der von Acetylsalicylsäure(INN) oder Alkohol durch Naloxon(INN) antagonisierbar war. Zudem zeigten Mäuse, die an drei Tagen bereits mit Morphin(INN) vorbehandelt waren, eine Toleranz gegenüber der Lachgaswirkung, so dass zumindest eine Ähnlichkeit der Wirkmechanismen, wenn nicht gar eine gemeinsame Endstrecke möglich ist.[33]

---

[32] Chapman, C. R., Murphy, T. M., Butler, S. (1973) Analgesic strength of 33% nitrous oxide: a signal detection theory evaluation. Science **179**: 1246-1248

[33] Berkowitz, B. A., Finck, A. D., Ngai, S. H. (1977) Nitrous oxide analgesia: reversal by Naloxone and development of tolerance. J Pharmacol Exp Ther **203**: 539-547

Ähnliche Ergebnisse bezüglich der analgetischen Potenz wie der Möglichkeit der Antagonisierung durch Opiat-Antagonisten konnten wenig später auch beim Menschen demonstriert werden, so dass die Untersuchungen sich weiter auf die endogenen Opiatrezeptoren fokussierten.[34] Schließlich war selbst eine Verminderung der Opiatrezeptordichte im Hirnstamm von Ratten im Sinne einer „Downregulation“ bei Langzeitexposition nachweisbar.[35]

Während dieser Mechanismus im Tierversuch eindeutig beschrieben werden konnte, können beim Menschen lediglich Vermutungen über die Ursachen geäußert werden. Beobachtungen an gesunden Freiwilligen belegen jedoch, dass die Entwicklung einer Toleranz beim Menschen nicht an eine Langzeitexposition gebunden ist, sondern bereits nach 45 Minuten auftreten kann.[36] Eine Bestätigung dieses Phänomens findet sich nicht zuletzt auch in EEG-Untersuchungen an gesunden Freiwilligen, bei denen es zu progressiven Veränderungen des EEG-Musters im Sinne einer Medikamenten-Toleranz kam.[37] Tierexperimentell konnten bei Mäusen nach chronischer Lachgasexposition Entzugskrämpfe provoziert werden, wobei die Abhängigkeit von der Noxe nur von kurzer Dauer war.[38]

---

[34] Yang, J. C., Clark, W. C., Ngai, S. H. (1980) Antagonism of nitrous oxide analgesia by Naloxone in man. Anesthesiol **52**: 414-417

[35] Ngai, S. H., Finck, A. D. (1982) Prolonged exposure to nitrous oxide decreases opiate receptor density in rat brainstem. Anesthesiol **57**: 26-30

[36] Rupreht, J., Dworacek, B., Bonke, B., Dzoljic, M. R., van Eijndhoven J. H. M., de Vlieger, M. (1985) Tolerance to nitrous oxide in volunteers. Acta Anaesthesiol Scand **29**: 635-638

[37] Avramov, M., Shingu, K., Mori, K. (1990) Progressive changes in electroencephalographic responses to nitrous oxide in humans: a possible acute drug tolerance. Anesth Analg **70**: 369-374

[38] Harper, M. H., Winter, P. M., Johnson, B. H., Koblin, D.D., Eger II, E. I. (1980). Withdrawal convulsions in mice following nitrous oxide. Anesth Analg **59**: 19-21

Die ebenfalls vorhandene schwache *anästhetische* Potenz von Lachgas wird im Tierversuch durch Angriffspunkte in unterschiedlichsten Zentren erklärt. Eine japanische Arbeitsgruppe belegte in einer Versuchsreihe an decerebrierten Katzen sowohl eine direkte Aktivierung intraspinaler antinociceptiver Systeme als auch eine Aktivierung absteigender supraspinaler inhibitorischer Systeme.[39]

Quock und Kollegen identifizierten die spinalen und supraspinalen κ-Opioidrezeptoren im Mäuseversuch als einen der Orte der Mediation der Lachgas-vermittelten Analgesie, indem sie einen selektiven κ-Antagonisten intrathekal bzw. intraventriculär applizierten und den Effekten eines selektiven μ-Rezeptor-Antagonisten gegenüberstellten.[40]

Finck et al. wiesen bei Hunden eine Erhöhung zentraler Enkephaline nach, welche als Mediatoren der Schmerzempfindung dienen, so dass ein weiterer Angriffspunkt für Lachgas auf der Ebene der endogenen Opioidrezeptoren belegbar ist.[41]

In die gleiche Richtung weisen Ergebnisse von *Agarwal und Kollegen*. Diese fanden eine Erhöhung von Prae-Proenkephalin-RNA-Konzentrationen im Hypothalamus von Ratten, welche zudem eine Abhängigkeit von Dosis und Expositionsdauer zeigten und in einer Erhöhung der Gewebs-Konzentrationen von Methionin-Enkephalin resultierten.[42]

---

[39] Komatsu, T., Shingu, K., Tomemori, N., Urabe, N., Mori, K. (1981) Nitrous oxide activates the supraspinal pain inhibition system. Acta Anaesthesiol Scand **25**: 519-522

[40] Quock, R. M., Best, J. A., Chen, D. C., Vaughn, L. K., Porthoghese, P. S., Takemori, A. E. (1990) Mediation of nitrous oxide analgesia in mice by spinal and supraspinal κ -opioid-receptors. EJP **175**: 97-100

[41] Finck, A. D., Samaniego, E., Ngai, S.H. (1995) Nitrous oxide selectively releases met^5-enkephalin and met^5-enkephalin-arg^6-phe^7 into canine third ventricular cerebrospinal fluid. Anesth Analg **80**: 664-670

[42] Agarwal, R. K., Kugel, G., Karuri, A., Gwosdow, A. R., Kumar, M. S. A. (1996) Effect of low and high doses of nitrous oxide on proenkephalin

Neben diesen scheinen jedoch auch spinale alpha-2-adrenerge Rezeptoren eine Rolle bei der antinociceptiven Wirkung zumindest im Rattenversuch zu spielen.[43] [44] In die gleiche Richtung weisen Versuche mit Mäusen, welche zudem eine weitere Differenzierung in Bezug auf die involvierten Rezeptor-Subtypen erbrachten.[45]

Eine Synthese aus den verschiedenen untersuchten Phänomenen ist einer Arbeitsgruppe um *Maze* schließlich mit ihren letzten veröffentlichten Ergebnissen gelungen.[46] In mehreren Versuchsreihen an Ratten, deren Rückenmark auf der Ebene von Th3/Th4 durchtrennt worden war, konnten sie belegen, dass die durch Lachgas induzierte Analgesie eine Interaktion mehrerer intakter Systeme voraussetzt: Die lachgasbedingte Aktivierung von Opiatrezeptoren im periaequaductalen Grau führt über deszendierende noradrenerge Bahnen im Rückenmark zu einer Aktivierung von α_2- Rezeptoren im Hinterhorn.

---

mRNA and its peptide methionine enkephalin levels in the hypothalamus. Brain Res **730**: 47-51

[43] Guo, T. Z., Poree, L. Golden, W., Stein, J., Fujinaga, M., Maze, M. (1996) Antinociceptive response to nitrous oxide is mediated by supraspinal opiate and spinal-α_2-adrenergic receptors in the rat. Anesthesiology **85**: 846-852

[44] Fukuhara, N., Ishikawa, T., Kinoshita, H., Xiong, L., Nakanishi, O. (1998) Central noradrenergic mediation of nitrous oxide-induced analgesia in rats. Can J Anaesth **45**: 1123-1129

[45] Ghou, T. Z., Davies, M. F., Kingery, W.S. Patterson, A.J., Limbird, L. E., Maze, M. (1999) Nitrous oxide produces antinociceptive response via α_{2B} and/or α_{2C}-adrenoreceptor subtypes in mice. Anesthesiology **90**: 470-476

[46] Zhang, Ch., Davies, F., Guo, T-Z., Maze, M. (1999) The analgesic effect of nitrous oxide is dependant on the release of Norepinephrine in the dorsal horn of the spinal cord. Anesthesiology **91**: 401-407

Dieser Effekt ist zum einen durch die Gabe von Opiatantagonisten blockierbar, zum anderen wird der analgetische Effekt von Lachgas auch durch einen Mangel an Noradrenalin auf spinaler Ebene gehemmt, wie in diesem Experiment eindrucksvoll durch eine entsprechende künstlich induzierte Depletion an Noradrenalin gezeigt werden konnte.

Interessant sind in diesem Zusammenhang erhebliche interindividuelle Unterschiede bezüglich der analgetischen Wirkung von Lachgas, wie Untersuchungen an verschiedenen Rattenstämmen ergaben.[47]

Im standardisierten „*tail flick test*“ zeigten die insgesamt acht untersuchten Rattenstämme erhebliche Differenzen in ihrer Schmerzantwort. Die Autoren kommen daher zu dem Schluss, dass die Variabilität der Ergebnisse verschiedener Studien unter anderem durch die genetischen Differenzen der unterschiedlichen Rattenpopulationen erklärt werden kann. Über die Konsequenzen in Bezug auf den Menschen lässt sich in diesem Kontext nur spekulieren: Zumindest scheint es jedoch nicht unwahrscheinlich, dass auch hier erhebliche interindividuelle Unterschiede bestehen.

Ein Umdenken auf dem Gebiet der Kinderanästhesie könnte eine aktuelle Untersuchung erbringen, welche den analgetischen Effekt von 70-75 % Lachgas bei neugeborenen Ratten im Vergleich zu älteren Tieren untersuchte.[48] Hier konnte überhaupt keine analgetische Wirkung bei Ratten bis zum 21. Lebenstag nachgewiesen werden. Da Lachgas seine analgetische Wirkung unter anderem der Aktivierung inhibitorischer noradrenerger Neurone im Hinterhorn des Rückenmarks verdankt, setzt dies eine entsprechende Reife der nervalen Strukturen voraus.

---

[47] Fender, Ch., Fujinaga, M., Maze, M. (2000) Strain differences in the antinociceptive effect of nitrous oxide on the tail flick test in rats. Anesth Analg **90**: 195-199

[48] Fujinaga, M., Doone, R., Davies, M. F., Maze, M. (2000) Nitrous oxide lacks the antinociceptive effect on the tail flick test in newborn rats. Anesth Analg **91**: 6-10

Bei Ratten ist diese Entwicklung jedoch erst nach frühestens drei Wochen abgeschlossen, so dass der schmerzmodulierende Lachgaseffekt aufgrund der funktionellen Unreife nicht eintreten kann.

Zwar ist auch hier eine Übertragung auf den Menschen nur mit Vorsicht möglich, doch kommt das Rattenmodell der menschlichen Entwicklung relativ nahe.

Unterstellt man nun, dass die Entwicklung des ZNS einer neugeborenen Ratte etwa der eines Föten in der 24. Gestationswoche entspricht, so ist der Entwicklungsstand einer 7 Tage alten Ratte dem eines reifen Neugeborenen vergleichbar. Verfolgt man diesen Prozess weiter, so erreicht die drei Wochen alte Ratte etwa den Stand eines Kleinkindes. Überträgt man nun das Ergebnis der obigen Untersuchung auf die Kinderanästhesie, so folgert daraus, dass der Einsatz von Lachgas bei Säuglingen und jüngeren Kleinkindern kaum Berechtigung hat, weil hierdurch überhaupt keinerlei Analgesie erreicht wird, sondern lediglich ein geringer hypnotischer Effekt, der aber bereits durch das Inhalationsanästhetikum ausreichend erzeugt werden kann.

Die Wirkung von Lachgas im Rahmen des MAC-Konzeptes scheint im übrigen zumindest teilweise durch eine Hemmung der spinalen Motoneurone vermittelt zu sein.[49] Dies könnte zumindest auch partiell die klinische Beobachtung erklären, dass es bei lachgasfreien Narkosen häufiger zu Reflexbewegungen kommt, ohne dass gleichzeitig andere Parameter wie Blutdruck- oder Frequenzanstieg auf eine zu flache Narkose hindeuten.

Weitere aktuelle Untersuchungen an isolierten Hippocampus-Zellen von Ratten lassen auf eine inhibitorische Wirkung von Lachgas am NMDA- Rezeptor schließen, welche sich postsynaptisch manifes-

---

[49] Zhou, H. H., Mehta, M., Leis, A. (1997) Spinal cord motoneuron excitability during Isoflurane and nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology **86**: 302-307

tiert.[50] [51] Dieser Rezeptortyp stellt neben dem GABA- Rezeptor einen der Hauptwirkungsorte für Anästhetika dar. Den Pharmaka mit NMDA-Rezeptorwirkung werden dabei sowohl neuroprotektive als auch neurotoxische Eigenschaften zugeschrieben; sie initiieren einen Zustand dissoziativer Anästhesie.

Im Vergleich mit Xenon, welches ebenfalls einen nicht-kompetitiven Antagonisten am NMDA-Rezeptor darstellt, verstärkt Lachgas die c-Fos Expression in bestimmten Hirn-Arealen der Ratte (nämlich im hinteren Cingulum- und in umschriebenen Kortexanteilen).[52] Das Protein c-Fos wird durch NMDA-Rezeptor-Antagonisten induziert und ist ein zuverlässiger metabolischer Marker ihrer psychomimetischen Aktivität und unter bestimmten Umständen auch ihrer Neurotoxizität.

Während Benzodiazepine, Barbiturate und die meisten Anästhetika am GABA- Rezeptor ihre Wirkung entfalten, vermitteln die NMDA-Antagonisten wie Ketamin(INN) ihre Effekte über eine Hemmung der Glutamatausschüttung.

---

[50] Mennerick, S., Jevtović-Todorović, V., Todorović, S. M., Shen W., Olney, J. W., Zorumski C. F. (1998) Effect of nitrous oxide on excitatory and inhibitory synaptic transmission in hippocampal cultures. J Neurosci **18**: 9716-9726

[51] Jevtović-Todorović, V., Todorović, S. M., Mennerick, S., Powell, S., Dirkanian, K., Benshoff, N., Zorumski, C. F., Olney, J. W. (1998) Nitrous oxide is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. Nat Med **4**: 460-464

[52] Nagata, A., Nakao, S., Nishizawa, N., Masuzawa, M., Inada, T., Murao, K., Miyamato, E., Shingu, K. (2001) Xenon inhibits but N_2O enhances Ketamine-induced c-Fos-expression in the rat posterior cingulate and retrosplenial cortices. Anesth Analg **92**: 362-368

In vitro verstärken allerdings sowohl Lachgas als auch Xenon die Wirkung von γ-Aminobuttersäure (GABA) am rekombinanten GABA-Rezeptoren und verkürzen dessen Erholungszeit.[53]

Die oben beschriebenen Wirkungen an unterschiedlichsten Strukturen des ZNS und ihren spezifischen Rezeptoren bewirken jedoch nicht allein die dem Anästhesisten vertrauten Phänomene wie Analgesie und Anästhesie, sondern auch andere Phänomene. Im Rattenexperiment resultierte eine chronische Exposition (Dauer >8 Stunden) über einen β-Endorphinanstieg in einer signifikanten LH-RH Erhöhung im Zwischenhirn sowie einer gleichzeitigen Verringerung der Gewebekonzentrationen von *Substanz P*.[54] *Substanz P* greift durch eine Beeinflussung hypothalamischer Neurone in den Regelkreis der Gonadotropine ein. Somit bleibt zu vermuten, dass die antigonadotropen Wirkungen von Lachgas, auf die später im Zusammenhang mit der Arbeitsplatzsicherheit eingegangen wird, auf diese Art und Weise zentral moduliert werden.

Eine weitere Rezeptorart, welche durch Lachgas beeinflusst wird, findet sich im dopaminergen System. Dass Lachgas sich durch eine euphorisierende und enthemmende Wirkung auszeichnet, begründete im 18. Jahrhundert seinen Gebrauch durch Schausteller zur Volksbelustigung auf Jahrmärkten und lässt es heute eine gewisse Renaissance als Partydroge erleben. Diese Stimmungsaufhellung ist eine typische Antwort auf zentral sympathomimetisch wirkende Substanzen, welche eine Potenzierung der Aktion von Katecholaminen, insbesondere von Dopamin, bewirkt. Im Rattenexperiment konnte eine Aktivierung der kortikalen und medullären dopaminer-

---

[53] Hapfelmeier, G., Zieglgänsberger, W., Haseneder, R., Schneck, H., Kochs, E. (2000) Nitrous oxide and Xenon increase the efficacy of GABA at recombinant mammalian GABA receptors. Anesth Analg **91**: 1542-1549

[54] Kugel, G., Zive, M., Agarval, R. K., Beumer, J. R, Kumar, A. M. (1991) Effect of nitrous oxide on the concentrations of opioid peptides, Substance P and LHRH in the brain and β-endorphin in the pituitary. Anesth Prog **38**: 206-211

gen Systeme nachgewiesen werden.[55] Diese bietet eine mögliche neurochemische Erklärung für die psychotropen Effekte von Lachgas. Außer im Mesocortex findet man auch in der Chemotriggerzone der Medulla oblongata eine hohe Dichte an dopaminergen Neuronen. Obgleich Ratten im Gegensatz zum Menschen keine Phänomene im Sinne von Übelkeit oder Erbrechen aufweisen, legt das Ergebnis dieser Arbeit nahe, dass die Aktivierung dopaminerger Neurone ein möglicher Co- Mechanismus der PONV-Entstehung sein kann.

Die multiplen, zum Teil kontrovers diskutierten Effekte von Lachgas im ZNS sind offenbar nach wie vor ein weites Feld für den biochemisch Interessierten. Dabei lassen sich die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse nicht allein durch variable Neurotransmitterfunktionen, sondern auch durch teilweise geradezu gegensätzliche Veränderungen im Katecholaminumsatz der entsprechend verantwortlichen Hirnregion erklären. Dies legt zumindest eine Arbeit aus dem Jahr 1998 an Ratten nahe, welche erstmals nach kurzer Lachgas-Exposition die akuten Veränderungen im Katecholaminmetabolismus nach unterschiedlichen Hirnabschnitten aufschlüsselt.[56]

Dass Lachgas seine Wirkung in unterschiedlichen Hirnregionen entfaltet, zeigt unter anderem eine PET-Studie an gesunden Freiwilligen, deren Ziel eine genauere Lokalisation im Sinne eines „Mapping“ der Lachgaswirkung war.[57]

---

[55] Murakawa, M., Adachi, T., Nakao, S-I., Seo, N., Shingu, K., Mori, K. (1994) Activation of the cortical and medullary dopaminergic systems by nitrous oxide in rats: a possible neurochemical basis for psychotropic effects and postanesthetic nausea and vomiting. Anesth Analg **78**: 376-381

[56] Karuri, A. R., Kugel, G., Engelking, L. R., Kumar, M. S. A. (1998) Alterations in catecholamine turn-over in specific regions of the brain following acute exposure to nitrous oxide. Brain Res Bull **45**: 557-561

[57] Gyulai, F. E., Firestone, L. L., Mintum, M. A., Winter, P. M. (1997) *In vivo* imaging of nitrous oxide induced changes in cerebral activation during noxious heat stimuli. Anesthesiology **86**: 538-548

Schmerzreize verursachten eine Aktivierung des contralateralen Thalamus, der entsprechenden Motorregion und im Bereich des vorderen Gyrus cingulum, erkennbar an einer entsprechenden Steigerung des cerebralen Blutflusses. Nach Zufuhr von 20 % Lachgas zum Atemgemisch verschwand dieser Effekt; statt dessen zeigte sich eine Aktivierung contralateraler infralimbischer und orbitofrontaler Rindenanteile. Gleichzeitig wurde die Schmerzintensität von den Probanden auf einer visuellen Analogskala mit signifikant kleineren Werten beurteilt. Diese Arbeit deutet darauf hin, dass die antinociceptiven Effekte von Lachgas unter anderem über eine Hemmung des Thalamus sowie über eine Aktivierung aszendierender und deszendierender schmerzmodulierender Bahnen vermittelt wird.

10.1 Lachgas und neurophysiologisches Monitoring

Um die Tiefe einer Narkose besser beurteilen zu können, haben neben den üblichen klinischen und hämodynamischen Parametern in den letzten Jahren auch zunehmend neurophysiologische Untersuchungsmethoden an Bedeutung gewonnen.[58] Als eine klassische Methode gilt das EEG.

EEG-Veränderungen sind das Ergebnis der Summation exzitatorischer und inhibitorischer postsynaptischer Wechselstrompotentiale kortikaler Pyramidenzellen. Das primäre EEG-Signal besteht aus den Größen Amplitude, Frequenz und Zeit sowie aus charakteristischen Mustern, die als „burst suppression“ oder „spikes and waves“ in Erscheinung treten. Im Schlaf, bei zerebralen Läsionen oder in Narkose treten φ-Wellen (<4 Hz) auf, das EEG wird dann als „depressed“ bezeichnet. Allerdings ist die Interpretation eines solchen Roh-EEGs für den Ungeübten schwierig; zum kontinuierlichen Monitoring ist das Verfahren ungeeignet, weil unhandlich und

[58] Weigand, M. A., Bardenheuer, H. J. (1998) Neuromonitoring in der Anästhesie. Anästhesiol Intensivmed **39**: 62-70

schwierig zu interpretieren. Um die Interpretation zu vereinfachen, werden daher diese Roh-EEGs digitalisiert und mathematisch verarbeitet. Versuche, die Narkosetiefe anhand des EEG zu quantifizieren, gehen bereits auf Berger in den Dreißiger Jahren zurück.

Insbesondere mit Blick auf das Problem der Awareness hat sich in speziellen Bereichen das EEG in Form des relativ einfach praktikablen Bispektral-Index etabliert. Der BIS beinhaltet zur mathematischen Aufbereitung elektroencephalographischer Wellen neben der Fast-Fourier-Transformation (FFT) zur Weiterverarbeitung des Roh- EEGs einen ihm eigenen Algorithmus. Er basiert auf der Annahme, dass verschiedene Wellenmuster miteinander interagieren. Der Bispektral-Index kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei ein BIS <40 eine tiefe Hypnose bis burst suppression anzeigt.

Gegenüber der spektralen Eckfrequenz scheint der BIS eine höhere Sensitivität, Vigilanzänderungen und hypnotische Wirkung betreffend, aufzuweisen.

Weitere Methoden zur Überwachung der Narkosetiefe sind Evozierte Potentiale, isolierte Unterarmtechnik sowie die Überwachung der Kontraktilität des unteren Ösophagus.

Während die klinischen Wirkungen von Lachgas und der anderen Anästhetika vielfach additiv sind, scheinen dabei die Effekte, die Lachgas im neurophysiologischen Monitoring erzielt, dem zu widersprechen.

So zeigt sich nach Erreichen eines *burst-suppression*-Musters unter Isofluran[(INN)]-Anästhesie im EEG eine Verkürzung der *burst-suppression*-Muster im Sinne einer EEG-Aktivierung.[59]

[59] Yli-Hankala, A., Lindgren, L., Porkkala, T., Jäntti, V. (1993) Nitrous oxide-mediated activation of the EEG during Isoflurane anaesthesia in patients. Br J Anaesth **70**: 54-57

DRUG	EFFECT ON EEG FREQUENCY	EFFECT ON EEG AMPLITUDE	BURST SUPPRESSION?
Isoflurane			Yes, >1.5 MAC
Subanesthetic	Loss of α, ↑ frontal β	↓	
Anesthetic	Frontal 4–8 Hz activity	↑	
Increasing dose >1.5 MAC	Diffuse θ and δ → burst suppression → silence	↑ → 0	
Desflurane	Similar to equi-MAC dose of isoflurane	Similar to equi-MAC dose of isoflurane	Yes, >1.2 MAC
Sevoflurane	Similar to equi-MAC dose of isoflurane	Similar to equi-MAC dose of isoflurane	Yes, >1.2 MAC
Nitrous oxide (alone)	Frontal fast oscillatory activity (>30 Hz)	↑, especially with inspired concentration >50%	No
Enflurane			Yes, >1.5 MAC
Subanesthetic	Loss of α, ↑ frontal β	↓	
Anesthetic	Frontal 7–12 Hz activity	↑	
Increasing dose >1.5 MAC	Spikes/spike and slow waves → burst suppression; hypocapnia → seizures	↑↑	
Halothane			Not seen in clinically useful dosage range
Low dose	↑ Frontal 10–20 Hz activity	↓	
Moderate dose	Frontal 10–15 Hz activity	↑	
Increasing dose >1.5 MAC	Diffuse θ, slowing with increasing dose	↑	
Barbiturates			Yes, with high doses
Low dose	Fast frontal β-activity	Slight ↑	
Moderate dose	Frontal α-frequency spindles	↑	
Increasing high dose	Diffuse δ → burst suppression → silence	↑↑↑ → 0	
Etomidate			Yes, with high doses
Low dose	Fast frontal β-activity	↓	
Moderate dose	Frontal α-frequency	↑	
Increasing high dose	Diffuse δ → burst suppression → silence	↑↑ → 0	
Propofol			Yes, with high doses
Low dose	Loss of α, ↑ frontal β	↓	
Moderate dose	Frontal δ, waxing/waning α	↑	
Increasing high dose	Diffuse δ → burst suppression → silence	↑↑ 0	
Ketamine			No
Low dose	Loss of α, ↑ variability	↑↓	
Moderate dose	Frontal rhythmic θ	↑	
High dose	Polymorphic δ, some β	↑↑ (β is low amplitude)	
Benzodiazepines			No
Low dose	Loss of α, increased frontal β-activity	↓	
High dose	Frontally dominant δ and θ	↑	
Opiates			No
Low dose	Loss of β, α slows	↔ ↑	
Moderate dose	Diffuse θ, some δ	↑	
High dose	δ, often synchronized	↑↑	

δ–<4 Hz frequency; θ–4–7 Hz frequency; α–8–13 Hz frequency; β–>13 Hz frequency; MAC–minimum alveolar concentration

Tabelle 1*: Anesthetic Drugs and the EEG, aus: Miller, R. D. (Hrsg.) Anesthesia, 5. Auflage, Band 1, Churchill Livingston Verlag, Philadelphia, Seite 1330*

Untersuchungen des Bispektral-Index mit Lachgas als einzigem Anästhetikum in aufsteigenden Konzentrationen bis 50% ergaben trotz auftretender Bewusstlosigkeit kaum Veränderungen des BIS und der spektralen Eckfrequenz; bemerkenswert war jedoch eine Deaktivierung des EEG-Musters bei abrupter Reduktion der N_2O -Konzentration.[60]

Ein *burst-suppression*-Muster konnte zu keiner Zeit gefunden werden, so dass unter anderem auf diese Art bestätigt werden kann, dass Lachgas lediglich ein schwaches Sedativum ist.

Naturgemäß waren die Kombination von Lachgas und intravenösen Anästhetika Gegenstand von Untersuchungen mit dem BIS. Nach Narkoseeinleitung mit Fentanyl und Dormicum kam es zu keiner nennenswerten Veränderung des BIS.[61] Damit zeigt sich laut Ansicht der Autoren aber auch die Relativität der Methode, indem der BIS ein zwar ausreichendes aber nicht obligates Kriterium für eine ausreichende Narkosetiefe ist, da der Verlust des Bewusstseins sich in diesem Falle der Erfassung durch den BIS entzieht.

Vergleiche zwischen der Wirkung von Lachgas und Ketamin(INN) auf den BIS und die spektrale Eckfrequenz während einer Anästhesie mit Propofol(INN) und Fentanyl(INN) zeigen unterschiedliche Wirkung der beiden Substanzen: Während Lachgas bekanntermaßen keine Wirkung auf den BIS zeitigt, änderte sich dieser signifikant in der Ketamin supplementierten Gruppe.[62]

---

[60] Rampil, I. J., Kim, J-S., Lenhard, R., Negishi, C., Sessler, D. I. (1998) Bispectral EEG during nitrous oxide administration. Anesthesiology **89**: 671-677

[61] Barr, G., Jacobson, J.G., Öwall, A., Anderson, R. E. (1999) Nitrous oxide does not alter bispectral index: a study with nitrous oxide as sole agent and as an adjunct to i.v. anaesthesia. Br J Anaesth **82**: 827-830

[62] Hirota, K., Kubota, T., Ishihara, H., Matsuki, A. (1999) The effect of nitrous oxide on the bispectral index and 95% spectral edge frequency during Propofol- Fentanyl anaesthesia. Eur J Anaesthesiol **16**: 779-783

Zieht man als klinisches Monitoring der Narkosetiefe das Auftreten von Abwehrbewegungen heran, so zeigt sich auch hier, dass durch Lachgas zwar die Abwehrbewegungen unterdrückt werden können, was unter anderem durch die spinalen Hemmwirkungen erklärbar ist, sich aber die Lachgaswirkung im BIS in keiner Weise niederschlägt.[63] (Vergleiche auch Quelle 73)

Im Gegensatz zum EEG, welches die unspezifische bioelektrische Spontanaktivität der Großhirnrinde repräsentiert, spiegeln evozierte Potentiale die reizinduzierte elektrophysiologische Antwort spezifischer Leitungsbahnen wider. Sie erlauben eine Beurteilung der funktionalen Integrität peripherer, spinaler, subcorticaler und kortikaler Bestandteile der jeweiligen Leitungsbahn und erweitern so das Überwachungsspektrum bei klinisch ansonsten nicht umfassend beurteilbaren Patienten. Evozierte Potentiale stellen die Messung von elektrischen Nervenpotentialänderungen dar, die sich entlang einer stimulierten Nervenbahn ausbreiten. Abhängig von der Reizmodalität werden sie in akustische (AEP), visuelle (VEP) und somatosensorisch evozierte Potentiale (SSEP) eingeteilt.

AEPs werden unter anderem zum intraoperativen Monitoring der Hörbahn bei Eingriffen in der hinteren Schädelgrube, zum Monitoring der Anästhesietiefe und zur Erfassung der Prognose von Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma eingesetzt.

VEPs werden zur Überwachung bei Eingriffen im Bereich der Sehbahn eingesetzt, sind aber kein zuverlässiger Parameter.

Am gebräuchlichsten sind nach Stimulation afferenter Bahnen ausgelöste sensorisch evozierte Potentiale (SSEPs). Ihre Interpretation ist relativ unkompliziert. SSEPs sind durch eine charakteristische Aufeinanderfolge positiver und negativer Peaks und eine daraus resultierende charakteristische Potentialform sowie durch die Latenzzeit, mit der diese Spannungsausschläge nach dem Reiz auftre-

[63] Coste, C., Guignard, B., Menigaux, Ch., Chauvin, M. (2000) Nitrous oxide prevents movement during orotracheal intubation without affecting BIS value. Anesth Analg **91**: 130-135

ten, und die Peak-to-Peak bzw. Peak-to-baseline-Amplitude eindeutig gekennzeichnet.

Neben physiologischen Einflüssen werden unspezifische SSEP-Veränderungen bei perioperativen Potentialaufzeichnungen vor allem durch den Einfluss von Anästhetika hervorgerufen. Dabei ergeben sich deutliche interindividuelle Unterschiede, aber auch solche zwischen verschiedenen Substanzen und unterschiedlichen Potentialkomponenten. Während subcorticale Potentiale unter Narkose nur gering verändert werden, unterliegen kortikale Komponenten erheblichen Veränderungen, meist einer dosisabhängigen Amplitudenreduktion sowie Latenzzeitverlängerung. SSEPs besitzen insbesondere eine Bedeutung bei der Überwachung der zerebralen Perfusion während Karotischirurgie.

Ein Vergleich zwischen EEG-Monitoring und somatosensorisch evozierten Potentialen (SSEP) zeigt unterschiedliche Tendenzen bei Lachgas. Während Inhalationsanästhetika diese neurophysiologischen Parameter gleichsinnig verändern, bewirkt Lachgas unter Isofluran[(INN)] induzierter *burst-suppression* eine Aktivierung des EEG-Musters bei gleichzeitiger Verminderung bestimmter SSEP-Amplituden.[64]

Was die Relevanz von motorisch evozierten Potentialen betrifft, die intraoperativ zum Monitoring bei Operationen an Hirn und Rückenmark, aber auch beim thorako-abdominalen Aortenersatz indiziert sein können, so ist deren Einsatz nur beschränkt möglich. Bereits geringe Konzentrationen von Inhalationsanästhetika oder Lachgas verändern die entsprechenden Reizantworten im Sinne einer Verminderung. Lachgas alleine scheint hierbei die motorische Antwort um bis zu 50% abzuschwächen, eventuell eine Folge der Hemmung der spinalen Motoneurone.[65] [66] [67]

---

[64] Porkkala, T., Jänti, V., Kaukinen, S., Häkkinen, V. (1997) Nitrous oxide has different effects on the EEG and somatosensory evoked potentials during Isoflurane anaesthesia in patients. Acta Anaesthesiol Scand **41**: 497-501

[65] Kalkman, C. J., Ubags, L. H., Been, H.D., Swaan, A., Drummond, J. C. (1995) Improved amplitude of myogenic motor evoked responses after paired

Auch der Einfluss von Lachgas auf akustisch evozierte Potentiale (AEP) im Vergleich zu Isofluran(INN) bildete den Gegenstand von Studien. Bei äquivalenter MAC war der quantitative Effekt von Lachgas, ausgedrückt in Reduktion der Amplitude und Zunahme der Latenzzeit der frühen kortikalen Wellen, signifikant geringer. Interessant ist hierbei der Schluss der Autoren, dass äquivalente MAC-Fraktionen nicht auch äquipotent sein müssen.[68]

Werden bei Patienten gleichzeitig AEPs und SSEPs unter Anästhesie mit Lachgas und Isofluran im Wechsel abgeleitet, so reduziert Lachgas die SSEP-Antwort signifikant stärker als Isofluran, wohingegen die Amplitudenverkleinerung der AEP-Wellen sich nur unwesentlich unterscheidet.[69]

Nicht zuletzt wurde auch die Möglichkeit, spontane Kontraktionen des unteren Ösophagusanteils (SLEC) als Monitoring zur Narkosetiefe einzusetzen, untersucht. Die Registrierung des unteren Ösophagus mittels einer modifizierten Magensonde wurde zur Mes-

---

transcranial electrical stimulation during Sufentanil/nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology **83**: 270-276

[66] van Dongen, E. P. , ter Beek, H. T., Schepens, M. A., Morshuis, W. J., Langemeijer, H. J., Kalkman, C. J., Boezeman, E. H. (1999) The influence of nitrous oxide to supplement Fentanyl/low dose Propofol anesthesia on transcranial myogenic motor-evoked potentials during thoracic aortic surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth **13**: 30-34

[67] van Dongen, E. P., ter Beek, H. T., Schepens, M. A., Morshuis, W. J., de Boer A., Aarts, L. P., Boezeman, E. H. (1999) Effect of nitrous oxide on myogenic motor potentials evoked by a six pulse train of transcranial electrical stimuli: a possible monitor for aortic surgery. Br J Anaesth **82**: 323-328

[68] Newton, D. E. F., Thornton, C., Creagh-Barry, P., Doré, C. J. (1989) Early cortical auditory evoked response in anaesthesia: comparison of the effects of nitrous oxide and Isoflurane. Br J Anaesth **62**: 61-65

[69] Thornton, C., Creagh-Barry, P., Jordan, C., Luff, N. P., Doré, C. J., Henley, M., Newton, D. E. F. (1992) Somatosensory evoked responses recorded simultaneously: differential effects of nitrous oxide and Isoflurane. Br J Anaesth **68**: 508-514

sung der Narkosetiefe vorgeschlagen, da sie von der Wirkung von Muskelrelaxantien unabhängig ist. Besteht doch der untere Ösophagus aus glatter Muskulatur und unterliegt fast ausschließlich der vagalen Beeinflussung durch den Hirnstamm. Es zeigte sich weniger eine Abhängigkeit der Ösophaguskontraktionen von der Narkosetiefe als vielmehr vom Narkosetyp: Während die Frequenz der SLEC bei Halothannarkose mit der Häufigkeit von Abwehrbewegungen beim Hautschnitt entsprechend dem MAC-Konzept gut korrelierte, fand sich keine Korrelation für ein Regime mit Alfentanil und Lachgas.[70]

10.2 Kl. Relevanz der zentralen Wirkmechanismen

Obgleich Lachgas seit über 150 Jahren Gegenstand unzähliger Forschungsarbeiten ist, sind genaue Aussagen zum Wirkanteil von Lachgas in der Kombinationsnarkose selten. Dies liegt unter anderem an der Schwierigkeit, die anästhetische Wirkung einer Substanz als solche überhaupt zu quantifizieren. Von daher stellte die Einführung des MAC-Konzeptes 1965 durch *Eger und Kollegen* einen Meilenstein in der Geschichte der modernen Anästhesie dar, weil mit diesem „*Index of comparison*“ ein Instrument zum direkten Vergleich verschiedener Inhalationsanästhetika gegeben war.

Knapp dreißig Jahre später formulierten *Michael F. Roizen* und *Lawrence Saidman* in ihrem Leitartikel „*Redefining anesthetic management. Goals for the anesthesiologist*“ in der Zeitschrift *Anesthesiology* dann eine These, die an Aktualität sicher nichts

---

[70] Sessler, D.I., Stoen, R., Olofsson, C., Chow, F. (1989) Lower esophageal contractility predicts movement during skin incision in patients anesthetized with Halothane, but not with nitrous oxide and Alfentanil. Anesthesiology, **70**: 42-46

eingebüßt hat, weil sie das MAC- Konzept im heutigen Kontext in Frage stellte:

„*The classic endpoint of anesthesia for surgery has been lack of movement by the patient during the procedure....How clinically useful is MAC, and does the anesthesiologist do something more useful than just block the motor responses to surgery?*“ [71]

Bereits 1987 hatte *Rothhammer* mit seiner Untersuchung zum quantitativen Wirkanteil von Lachgas in der Kombinationsnarkose die Schwächen des MAC- Konzeptes neu formuliert, da streng genommen die MAC nur auf Inhalationsanästhetika anwendbar ist und lediglich ein Maß für die Unterdrückung der motorischen Abwehrreaktion auf den Hautschnitt beschreibt. Demgegenüber stellte er nun in einer prospektiven Studie die „MIK“ von Halothan; diese definierte er als mittlere intraoperative Konzentration, welche während einer gesamten Operation erforderlich ist, entsprechende Reaktionen des Patienten zu unterdrücken, gemessen an klinischen sowie humoralen Parametern.[72]

Hierbei konnte er zeigen, dass die Reduktion der Halothankonzentration durch Gabe von 70% Lachgas mit nur 0,2 Vol% wesentlich geringer war, als nach dem MAC- Konzept zu erwarten gewesen wäre, dass sich also in diesem Falle die Potenzen der beiden Anästhetika nicht addierten.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen *Röpcke* und *Schwilden*, welche die Interaktion von Lachgas und Enfluran[(INN)] bei einem EEG-Median von 2-3 Hz untersuchten und ebenfalls eine geringere Reduktion des Bedarfs an Inhalationsanästhetika fanden, als das

[71] Roizen, M. F., Saidman, L. J.(1994) Redefining anesthetic management: Goals for the anesthesiologist. Anesthesiology **80**: 251-252

[72] Rothhammer, A.(1987) Lachgas in der Kombinationsnarkose: Quantitative Aspekte des Wirkanteils von N_2O. Anästhesist **36**: 333-339

MAC-Konzept gefordert hätte.[73] Auch für das Zusammenspiel von Isofluran(INN) und Lachgas konnte diese Arbeitsgruppe die Resultate erneut bestätigen.[74] So verwundert es schließlich nicht, dass ähnliche Trends auch für Desfluran(INN) und Sevofluran(INN) berichtet wurden.[75] [76] Lediglich bei Kindern scheinen sich die Effekte von Sevofluran(INN) und Lachgas zu addieren. Indem Lachgas auf zentraler Ebene zu einer Stimulation der sympathischen Aktivität führt, antagonisiert es partiell die Wirkung von Inhalationsanästhetika. Da dieser Effekt altersabhängig zunimmt, scheint er bei Kindern im Gegensatz zu Erwachsenen noch nicht relevant zu sein, so dass sich lediglich im Kindesalter ein wirklicher Synergismus der beiden Gase ergibt.[77]

In einer aktuellen Veröffentlichung konnten *Röpcke* und Kollegen zwar wieder eine additive Wirkung von Desfluran(INN) und Lachgas ausmachen, um einen EEG-Median von 2- 3 Hz zu erreichen, insbesondere wenn die Werte entsprechend altersabhängig korrigiert wurden, aber auch sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Fähigkeit

---

[73] Röpcke, H., Schwilden, H.(1996) Die Interaktion von Stickoxidul und Enfluran bei einem EEG-Median von 2-3 Hz ist additiv, aber schwächer als bei 1,0 MAC. Anaesthesist **45**: 819-825

[74] Röpcke, H., Schwilden, H. (1996) Interaction of Isoflurane and nitrous oxide combinations similar for median electroencephalographic frequency and clinical anesthesia. Anesthesiology **84**: 782-788

[75] Fisher, D. M., Zwass, M. S.(1992) MAC of Desflurane in 60% nitrous oxide in infants and children. Anesthesiology **76**: 354-356

[76] Katoh, T., Ikeda, K., Bito, H.(1997) Does nitrous oxide antagonize Sevoflurane-induced hypnosis? Br. J Anesth **79**: 465-468

[77] Swan, M. D. , Crawford, M. W., Pua, L., Stephens, D., Lerman, H. (1999) Additive contribution of nitrous oxide to Sevoflurane minimum alveolar concentration for tracheal intubation in children. Anesthesiology **91**: 667-671

von Stickoxidul, das volatile Anästhetikum zu ersetzen, deutlich geringer ist, als nach dem MAC-Konzept zu erwarten.[78]

Die Analyse der Interaktion der beiden Gase fußte hierbei auf der Methode der Isobolen. Danach sind zwei Substanzen als additiv anzusehen, wenn dieser Effekt erreicht wird durch die Summe der Konzentrationen beider Substanzen, normalisiert auf die Konzentration, die den Effekt auslöst, wenn sie alleine gegeben wird.

Versuche, ähnlich der MAC ein Äquivalent für intravenöse Anästhetika zu schaffen, führten zunächst zur Einführung des MIR-Konzeptes (*minimum infusion rate*). Erstmalig beschrieben *Sear* und *Prys-Roberts* die Beziehung zwischen infundierter Dosis und Wirkung eines Anästhetikums, ohne jedoch eine genaue Aussage über die viel dynamischere Blutkonzentration im Vergleich zur Wirkung machen zu können. Die konsequente Weiterentwicklung dieses Gedankens führte daher zur Definition einer EC 50 (= *effective concentration*). Darunter versteht man die Konzentration eines Anästhetikums, bei der 50% der Patienten nicht mit einer Abwehrbewegung auf einen schmerzhaften Stimulus reagieren.

In verschiedenen Studien zeigte sich, dass die Kombination von Propofol[(INN)] und Lachgas zwar ebenfalls eine synergistische aber nicht wirklich additive Wirkung besitzt.

Während *Davidson* bei mit Tetrazepam prämedizierten Patienten nach 67% Lachgaszugabe eine Reduktion der EC 50 um 25% kons-

---

[78] Röpcke, H., Wartenberg, H. C., Könen-Bergmann, M., Hoeft, A. (2001) Die Interaktion von Desfluran und Stickoxidul auf das EEG während chirurgischer Eingriffe ist additiv. Anästhesiol Intensivmed **42**: 16-22

tatiert[79], wird die CP 50 beim nicht prämedizierten Patienten durch die Beatmung mit 67% Lachgas um etwa 28% reduziert.[80]

Die Kombination aus Propofol und Lachgas bietet eine größere hämodynamische Stabilität als eine reine Propofol-Narkose.[81]

In Anbetracht der unterschiedlichen Eigenschaften der beiden Substanzen erstaunt diese Beobachtung jedoch nicht weiter, wird doch hier eine Substanz mit ausgeprägten hypnotischen, aber fehlenden analgetischen Eigenschaften kombiniert mit einer Substanz, deren Wirkprofil eine schwache bis mittlere analgetische, aber geringe hypnotische Potenz auszeichnet.

Daten aus einer aktuellen klinischen Veröffentlichung zeigen, dass die Inhalation von 60% Lachgas die Einleitungsdosis von Propofol[(INN)] beim Erwachsenen um ca. 44% reduziert und die Einleitungszeit signifikant verkürzt.[82] Über den Sinn einer solchen Untersuchung mag man nur spekulieren.

Eine eher überraschende Entdeckung machte eine griechische Arbeitsgruppe, die den Einfluss von Lachgas auf die sensorische Blockade nach intrathekaler Verabreichung von Lidocain[(INN)] untersuchte.[83]

---

[79] Davidson, J. A. H., Macleod, A. D., Howie, J. C., White, M., Kenny, G. N. C. (1993) Effective concentration 50 for Propofol with and without 67% nitrous oxide. Acta Anaesthesiol Scand **37**: 458-464

[80] Stuart, P. C., Stott, S. M., Millar, A., Kenny, G. C. N., Russell, D. (2000) Cp50 of Propofol with and without nitrous oxide 67%. Br J Anaesth **84**: 638-539

[81] Inada, T., Shingu, K., Nakao, S., Nagata, A. (1999) Effects of nitrous oxide on haemodynamic and electroencephalographic responses induced by tetanic electrical stimulation during Propofol anaesthesia. Anaesthesia **54**: 423-426

[82] Ng, J-M. ,Hwang, N-C. (2000) Inhaling nitrous oxide reduces the induction dose requirement of Propofol. Anesth Analg **90**: 1213-1216

[83] Fassoulaki, A., Sarantopoulos, C., Zotou, M. (1997): Nitrous oxide enhances the level of sensory block produced by intrathecal Lidocaine. Anesth Analg **85**: 1108-1111

Immerhin fand sich nach zehnminütiger Lachgasinhalation ein durchschnittlich um 1,8 cm höheres Anästhesieniveau als in der Kontrollgruppe. Über den genauen Mechanismus können jedoch nur Spekulationen angestellt werden.

10.3 Psychomotorische Effekte von Lachgas

Unter dem Aspekt einer möglichen intraoperativen „Awareness“ wurde in zahlreichen Arbeiten die Beeinflussung psychomotorischer und kognitiver Funktionen durch Lachgas, insbesondere von Gedächtnis und Konzentrationsfähigkeit, untersucht. Es zeigte sich ein insgesamt dosisabhängiger Effekt in Bezug auf die eintretende Amnesie, der aber im Vergleich mit Isofluran ebenso wie mit Sevofluran geringer ausfiel.[84] [85] [86] [87]

Auch die Beeinflussung der Stimmungslage und der kognitiven Fähigkeiten bei kurzzeitiger Lachgasinhalation, wie sie charakteristisch für den Missbrauch wäre, war Gegenstand des wissenschaftlichen Interesses. Es fanden sich dosisabhängig eine Einschränkung

---

[84] Dwyer, R., Bennett, H. L., Eger II, E. I., Heilbron, D. (1992) Effects of Isoflurane and nitrous oxide in subanesthetic concentrations on memory and responsiveness in volunteers. Anesthesiology **77**: 888-898

[85] Galinkin, J. L., Janiszewski, D., Young, C. J., Klafta, J. M., Klock, P. A., Coalson, D. W., Apfelbaum, J. L., Zacny, J.P. (1997) Comparing the subjective, psychomotor and analgesic effects of Sevoflurane and nitrous oxide. Anesthesiology **87,** No. 3A: Abstract A2.

[86] Galinkin, J. L., Janiszewski, D., Young, C. J., Klafta, J. M, Klock, P. A., Coalson, D. W., Apfelbaum, J. L., Zacny, J. P. (1997) Subjective, psychomotor, cognitive and analgesic effects of subanesthetic concentrations of Sevoflurane and nitrous oxide. Anesthesiology **87**: 1082-1088

[87] Janiszewski, D. J., Galinkin, J. L., Klock, A., Coalson, D. W., Pardo, H., Zacny, J. P. (1999) The effects of Sevoflurane and nitrous oxide, alone and in combination, on analgesia, mood and psychomotor performance in healthy volunteers. Anesth Analg **88**: 1149.1154

der Gedächtnisfunktion im Sinne einer antegraden Amnesie sowie eine Verlangsamung der Reaktionszeit.[88] Nach Steigerung der Lachgaskonzentration bis hin zu 80 Vol% trat schließlich bei den untersuchten Probanden, die zuvor über eine angeregte Stimmung berichtet hatten, zunehmend ein Gefühl von Angst auf.[89]

10.4 Einfluss auf Atmung und Gasaustausch

Im Jahr 1955 veröffentlichte *Fink* seine Beobachtungen an Patienten, die nach einer Anästhesie mit Lachgasgemischen trotz offenbar suffizienter Atmung zyanotisch wurden und einen signifikanten Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung um 5-10 % aufwiesen. Das Phänomen nannte er Diffusionsanoxie.[90]

Im Grunde beschreibt es den zum *second gas effect* gegenläufigen Mechanismus bei der Narkoseausleitung, wobei Lachgas nun entlang des Konzentrationsgradienten rasch aus dem Blut in die Alveole diffundiert und dort zu einer Verdünnung des vorhandenen Sauerstoffs mit entsprechendem Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks führt. Problematisch wird dieses Phänomen insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter pulmonaler oder kardialer Reserve. Daher rührt die noch heute gültige Empfehlung, den Patienten zur Narkoseausleitung ausreichend lange mit 100% Sauerstoff zu beatmen.

Weitere, teilweise kontroverse Untersuchungen zu den Effekten von Lachgas auf die Ventilation und den Gasaustausch folgten. Neben

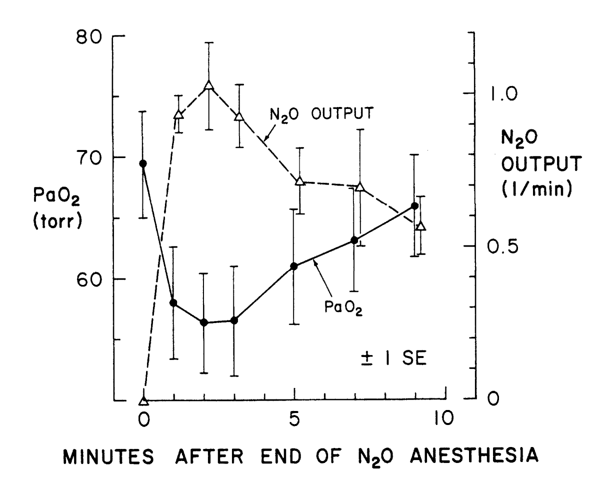
---

[88] Zacny, J. P., Lichtor, J. L., Coalson, D. W., Apfelbaum, J. L., Flemming, D., Foster, V. (1994) Time course of effects of brief inhalation of nitrous oxide in normal volunteers. Addiction **89**: 831-839

[89] Cheam, E. W. S., Dob, D. P., Skelly, A. M., Lockwood, G. G. (1995) The effect of nitrous oxide on the performance of psychomotor tests. Anaesthesia **50**: 764-768

[90] Fink, B. R. (1955) Diffusion anoxia. Anesthesiology **16**: 511-519

einer Erhöhung der Shuntfraktion aufgrund der Ausbildung von Atelektasen [91] wurde auch ein verminderter Atemantrieb auf dem Boden einer erniedrigten CO_2-Spannung diskutiert.[92]



Grafik 1: *Diffusionshypoxie (modifiziert nach Sheffer et al), aus Miller, R. D. (Hrsg.) Anesthesia, 5. Auflage, Band 1, Churchill Livingstone Verlag, Philadelphia, Seite 93*

Zumindest wurde nach Studien an gesunden Freiwilligen *Fink's* Konzept der Diffusionsanoxie als zu einfach verworfen, die jedoch

[91] Webb, S. J. S., Nunn, J. F. (1966) A comparison between the effect of nitrous oxide and nitrogen on arterial P_{O2}. Anesthesia **22**: 69-81

[92] Gunnarson, L., Strandberg, A., Brismar, B., Tokics, L., Lundquist, H., Hedenstierna, G. (1989) Atelectasis and gas exchange impairment during Enflurane/nitrous oxide anaesthesia: Acta Anaesthesiol Scand **33**: 629-637

vielfach bestätigte Hypoxie als ein multikausales Problem interpretiert.[93] [94]

Während bald belegt werden konnte, dass es trotz des reduzierten arteriellen CO_2-Partialdrucks während der Lachgaselimination nicht zu einer Verminderung des Atemantriebs kommt, zeigten weitere Untersuchungen sogar, dass Lachgas in Konzentrationen von 20 bis 40% über eine Erhöhung der Atemfrequenz als mildes Atemstimulans wirken kann.[95]

Einen entgegengesetzten Effekt auf die Gewebe bewirkt allerdings eine ebenfalls beschriebene Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve, die zu einer höheren Affinität des Hämoglobins zu Sauerstoff und damit zu einer schlechteren Gewebsoxygenierung führt. Dieser Mechanismus wurde bei einer Konzentration von 50% Lachgas, also einer üblichen Dosierung, gefunden und zeigte sich nach Sistieren der Lachgaszufuhr als reversibel.[96]

Nach Untersuchungen von *Sugioka et al* [97] an Patienten, die sich einer Kraniotomie unterzogen, sollen jedoch all diese potentiellen Mechanismen bei lungengesunden Patienten keine klinischen Auswirkungen haben, wenn in der Phase der Narkoseausleitung beim

---

[93] Sheffer, L., Steffenson, J. L., Birch, A. A. (1972) Nitrous-oxide-induced diffusion hypoxia in patients breathing spontaneously. Anesthesiology **37**: 436-439

[94] Frumin, M. J., Edelist, G. (1969) Diffusion anoxia: a critical reappraisal. Anesthesiology **31**: 243-249

[95] Royston, D., Jordan, C., Jones, J. G. (1983) Effect of subanaesthetic concentrations of nitrous oxide on the regulation of ventilation in man. Br J Anaesth **55**: 449-455

[96] Fournier, L., Major, D. (1984) The effect of nitrous oxide on the oxyhaemoglobin dissociation curve. Can Anaesth Soc **31**: 173-177

[97] Sugioka, K., Cattermole, R. W. ,Sebel, P. S. (1987) Arterial oxygen tensions measured continously in patients breathing 21 % oxygen and nitrous oxide or air. Br J Anaesth **59**: 1548-1553

Wechsel auf ein Luft-Sauerstoffgemisch das Atemminutenvolumen aufrecht erhalten werden kann. Mit Recht fragt man sich allerdings, ob man bei Patienten nach beispielsweise abdominalchirurgischen Eingriffen von solchen Voraussetzungen überhaupt ausgehen kann. Schließlich kommt es aufgrund von Schmerzen oder Medikamenteneinflüssen häufig zur Hypoventilation mit entsprechenden negativen Auswirkungen auf die Sauerstoffsättigung.[98, 99]

Interessant sind außerdem Beobachtungen im Zusammenhang mit einer reinen Lachgasanalgesie: Nach einer Phase der Hyperventilation kommt es unter Lachgaseinfluss regelmäßig zu Apnoephasen mit entsprechendem Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes; ein Effekt, der durchaus klinische Relevanz beim Einsatz von Entonox in der Geburtshilfe haben kann, da es hierdurch möglicherweise zu einer Minderversorgung des Föten mit Sauerstoff kommt.[100]

Zudem scheint unter noch bestehender Lachgassedierung das subjektive Gefühl von Atemnot abgemildert zu sein, so dass der Atemantrieb weiter herabgesetzt ist.[101] Diskutiert werden hier unter anderem neurohumorale Mechanismen, wie sie durch die zentralen Angriffspunkte an den Opiatrezeptoren wahrscheinlich sind. Insgesamt ist Lachgas also mit Vorsicht einzusetzen bei allen Patienten, welche über eingeschränkte pulmonale oder kardiale Reserven verfügen bzw. bei solchen, bei denen ein Missverhältnis zwischen

---

[98] Jones, J. G., Sapsford, D. J., Wheatley, R. G. (1990) Postoperative hypoxaemia: mechanisms and time course. Anaesthesia **45**: 566-573

[99] Einarsson, S., Stenquist, O., Bengtsson, A., Houltz, E., Bengtson, J.P. (1993) Nitrous oxide elimination and diffusion hypoxia during normo-and hypoventilation. Br J Anaesth **71**: 189-193

[100] Northwood, D., Sapsford, D. J., Jones, J. G., Grifftihs, D., Wilkins, C.. (1991) Nitrous oxide sedation causes post-hyperventilation apnoea. Br J Anaesth **67**: 7-12

[101] Nishino, T., Isono, S., Ide, T. (1999) A low concentration of nitrous oxide reduces dyspnoea produced by a combination of hypercapnia and severe elastic load. Br J Anaesth **82**: 14-19

Sauerstoffangebot und -nachfrage besteht.

Vergleichende Untersuchungen zur Elimination von Xenon scheinen übrigens zu belegen, dass das Phänomen der Diffusionshypoxie dort nicht auftritt, wohl weil Xenon eine geringere Blutlöslichkeit aufweist als Lachgas.[102]

Zum Vergleich: Der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient von Lachgas ist mit 0,47 höher als der von Xenon (0,14), damit ist Xenon noch schlechter physikalisch in Blut löslich.

Da Lachgas meist in Kombination mit Inhalationsanästhetika angewandt wird, widmeten sich natürlich auch etliche Arbeiten den kombinierten Effekten aus den verwendeten Gasgemischen. Beispielhaft sollen jetzt nur einige neuere Untersuchungen mit Sevofluran[(INN)] zitiert werden. So führte der teilweise Ersatz von Sevofluran[(INN)] durch Lachgas bei einer vorgegebenen Anästhesietiefe zu einer geringeren Atemdepression als die äquipotente Konzentration an Sevofluran[(INN)] alleine.[103]

Ähnliche Ergebnisse lieferte auch eine Untersuchung zum Aufwachverhalten; Patienten, die mit Sevofluran[(INN)] in einem Lachgas/Sauerstoffgemisch beatmet wurden, zeigten ein früheres Einsetzen der Spontanatmung als solche, die nur Sevofluran[(INN)] erhielten. Unter anderem wurden die Unterschiede in der Erholungszeit mit der unterschiedlichen Blutlöslichkeit der beiden Gaskomponenten

[102] Calzia, E., Stahl, W., Handschuh, T., Marx, T., Fröba, G., Georgieff, M., Radermacher, P (1999) Continuous arterial P_{O2} and P_{CO2} measurements in swine during nitrous oxide and Xenon elimination. Anesthesiology **90**: 829-834

[103] Doi, M., Takahashi, T., Ikeda, K. (1994) Respiratory effects of Sevoflurane used in combination with nitrous oxide and surgical stimulation. J Clin Anesth **6**: 1-4

erklärt, sowie mit einem erhöhten Sauerstoffverbrauch unter Sevofluraneinfluß.[104]

Da Sevofluran sich aufgrund seines relativ angenehmen Geruchs zur Inhalationseinleitung eignet, lag es nahe, auch Kombinationseffekte während der inhalativen Narkoseeinleitung zu untersuchen.[105] Es zeigte sich, dass es unter Lachgaseinsatz bei der „*single breath*“-Technik zu keiner signifikanten Verkürzung der Einleitungsphase kam.

Eine ältere Untersuchung mit Enfluran[(INN)] in Kombination mit Lachgas bzw. Luft zeigte keine signifikanten Unterschiede der Enfluran Blutkonzentrationen, so dass die klinische Relevanz des *second gas effects* unter den Bedingungen einer kontrollierten Ventilation offenbar irrelevant ist.[106] Die Autoren stellen gar den *second gas effect* als Konzept ganz in Frage. Nach ihren Untersuchungen entspricht dieses Phänomen einer Konzentrationsanpassung durch den „FRC- wash-in“ und ist allenfalls schwach ausgeprägt. Somit scheint der Nutzen, den man Lachgas für die Verkürzung der Einleitungsphase lange Zeit zuschrieb, nicht nur relativiert, sondern fraglich.

Im Gegensatz zu den Arbeiten von *Sun* und *Lee* bestätigte *Eger* dann jedoch wieder die Existenz sowohl des Konzentrations- als auch des *second-gas*- Effekts in einer relativ aktuellen Untersuchung an gesunden Probanden, die sich einer Narkose mit Desfluran[(INN)] unterzogen. Seine Kritik an der Arbeit von *Sun et al.* umfasst gewisse methodische Mängel. Zum einen hielten diese das

---

[104] Einarsson, S., Bengtsson, A., Stenquist, O., Bengtson, J. P. (1999) Decreased respiratory depression during emergence from anesthesia with Sevoflurane/ N_2O than with Sevoflurane alone Can J Anaesth **46**: 335-341

[105] Yurino, M., Kimura, H. (1995) Comparison of induction time and characteristics between Sevoflurane and Sevoflurane/nitrous oxide. Acta Anaesthesiol Scand **39**: 356-358

[106] Sun, X-G., Su, F., Shi, Y-Q. Lee, C. (1999) The second gas effect is not a valid concept. Anesth Analg **88**: 188-192

Atemminutenvolumen konstant, wodurch der Einfluss von Lachgas auf die Ventilation entfiele, zum anderen war der Gegenstand ihrer Untersuchung Enfluran(INN), welches durch seine vierfach höhere Löslichkeit in Blut gegenüber Desfluran(INN) ganz besonders von einer Veränderung der Ventilation betroffen ist.[107]

[107] Taheri, Sh., Eger II, E. I. (1999) A demonstration of the concentration and second gas effect in humans anesthetized with nitrous oxide and Desflurane. Anesth Analg **89**: 774-780

11 Unerwünschte Wirkungen

11.1 Druck- und Volumeneffekte in gasgefüllten Hohlräumen

Diese sind begründet durch die unterschiedliche Diffusionsgeschwindigkeit von Lachgas und Stickstoff, welche für Lachgas etwa 30 mal höher bestimmt wurde als für Stickstoff. Aufgrund der üblicherweise hohen inspiratorischen N_2O-Konzentration (50- 70%) während Narkosen kommt es an Grenzflächen (z.B. Darm, Pleuraspalt, Ohr) insbesondere in der Phase der Anflutung zu hohen Partialdruckdifferenzen, so dass Lachgas bis zum Einstellen eines neuen Gleichgewichtes rasch in die Hohlräume übertritt. Da Stickstoff sehr viel langsamer aus den Hohlräumen zurück ins Blut diffundiert, kommt es entweder zu einer Zunahme des Volumens oder des Innendrucks luftgefüllter Räume. Die auftretenden Volumen- bzw. Druckveränderungen sind am Ende eines Eingriffes partiell reversibel, da die neuen, nun umgekehrten Druckgradienten zu einer raschen Elimination von Lachgas über die Lunge führen.

11.1.1 Einfluss auf den Cuffdruck

Die Lachgasdiffusion während der Narkose kann zu einer Zunahme des Cuffdrucks am Tubus[108] bzw. auch an der Larynxmaske mit Möglichkeit der Druckschädigung, Halsschmerzen und Stimmbandlähmung führen. Während einige Autoren nur einen geringfügigen Druckanstieg fanden[109] und dessen klinische Relevanz ganz

[108] Revenas, B., Lindhold, C. (1976) Pressure and volume changes in tracheal tube cuffs during anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand **20**: 321

[109] Epstein, R. H., Ferouz, F., Jenkins, M. A. (1996) Airway sealing pressures of the laryngeal mask airway in pediatric patients. J Clin Anesth **8**: 93-98

in Frage stellten, berichteten *Algren et al.*[110] über signifikante Druckanstiege im Cuff von Larynxmasken bei Kindernarkosen. Eine französische Arbeitsgruppe beschrieb eine endoskopisch nachweisbare Häufung von Mucosaschäden unter lachgaskomplementierten Anästhesien.[111]

Aus diesem Grunde geben einige Autoren die Empfehlung ab, den Tubuscuff [112] [113] respektive die Blockermanschette der Larynxmaske[114] bei Verwendung von Lachgas-Gemischen mit einem Gemisch aus Luft bzw. Sauerstoff und Lachgas zu blocken, um eine weitere Diffusion mit entsprechendem Druckanstieg zu verhindern. Nach Messungen der japanischen Autoren liegt bei Beatmung mit einem Zweidrittel-Lachgasgemisch die optimale Konzentration des Insufflationsmediums bei 40%. Hierbei ergeben sich faktisch keine Druckänderungen innerhalb des Untersuchungszeitraumes und hierbei traten im untersuchten Kollektiv auch die geringsten Inzidenzen von postanästhesiologischen Halsschmerzen auf.

---

[110] Algren, J. T., Gursoy, F., Jonson, T. D., Skjonsby, B. S. (1998) The effect of nitrous oxide diffusion on laryngeal mask airway cuff inflation in children. Paed Anaesth **8**: 31-36

[111] Nguyen Tu, H., Saidi, N., Lieutaud, T., Bensaid, S., Menival, V., Duvaldestin, P. (1999) Nitrous oxide increases endotracheal cuff pressure and the incidence of tracheal lesions in anesthetized patients. Anesth Analg **89**: 187-190

[112] Mitchell, V., Adams, T., Calder, I. (1999) Choice of cuff inflation medium during nitrous oxide anaesthesia. Anaesthesia **54**: 32-36

[113] Karasawa, F., Ohshima, T., Takamatsu, I., Ehata, T., Fukuda, I., Uchihashi, Y., Satoh, T. (2000) The effect on intracuff pressure of various nitrous oxide concentrations for inflating an endotracheal tube cuff. Anesth Analg **91**: 708-713

[114] Brimacombe, J., Berry, A. (1994) Laryngeal mask airway cuff pressure and position: the effect of adding nitrous oxide to the cuff. Anesthesiology **80**: 95-96

Da nach Beendigung der Lachgaszufuhr bei den mit einem Lachgasgemisch geblockten Tuben das Phänomen in umgekehrter Richtung stattfindet, kommt es entsprechend zu Cuffdruckverlusten, wenn zur Narkoseausleitung mit 100% Sauerstoff beatmet wird.[115] Hiermit sind Patienten natürlich vor Ausleitung der Narkose oder vor dem anschließenden Transport auf eine Intensiveinheit hochgradig aspirationsgefährdet. Die Autoren empfehlen daher eine kontinuierliche Überwachung des Cuffdrucks, um entsprechende Druckabfälle zu erkennen und korrigieren zu können.

11.1.2 Einfluss auf Druck/Volumen von Körperhöhlen

11.1.2.1 Lachgas und Pneumothorax

Eine unter kontrollierter Beatmung auftretende Lachgasdiffusion in Körperhöhlen führt zur raschen Ausdehnung des Volumens bzw. zu intracavitären Druckanstiegen in den Fällen, in denen eine Volumenzunahme nicht möglich ist.

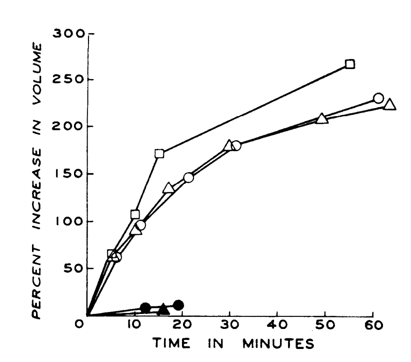
Diese Erkenntnisse gehen bereits auf Beobachtungen von *Hunter* zurück, der in den Fünfziger Jahren Tachycardien und Blutdruckabfälle bei Patienten mit Pneumothorax beschrieb, wenn diese mit Lachgas beatmet wurden.[116] Bei seinen Druckmessungen fand er einen signifikanten Druckanstieg im Pleuraspalt, der bei der Gasanalyse eindeutig auf Lachgas zurückzuführen war und den venösen Rückfluss so behinderte, dass es zu den vorbeschriebenen kardiozirkulatorischen Veränderungen im Sinne eines Spannungspneumothorax kam.

---

[115] Karasawa, F., Mori, T., Kawatani, Y., Ohshima,T., Satoh, T. (2001) Deflationary phenomenon of the nitrous oxide-filled endotracheal tube cuff after cessation of nitrous oxide administration. Anesth Analg **92**: 145-148

[116] Hunter, A. R. (1955) Problems of anaesthesia in artificial pneumothorax. Proc Roy Soc Med **48**: 765

Basierend auf diesen Erkenntnissen folgten weitere tierexperimentelle Untersuchungen. *Eger und Saidman* konnten 1965 im Hundeversuch nachweisen, dass sich unter Beatmung mit 70% Lachgas ein zuvor in den Pleuraspalt injiziertes Luftvolumen bereits nach 10 Minuten verdoppelte und nach 30-45 Minuten verdreifachte.[117]



Grafik 2: *Volumen eines Pneumothorax ausgelöst durch Luftinjektion. Volumenzunahme bei Sauerstoffatmung (ausgefüllte Kreise und Dreieck) versus 75% Lachgasbeatmung (leere Dreiecke, Quadrate und Kreise), nach Eger and Saidman aus: Miller, R. D. (Hrsg.) Anesthesia, 5. Auflage, Band 1, Churchill Livingstone Verlag, Philadelphia, Seite 84*

Ähnliche Veränderungen können sich an Emphysembullae abspielen, was unter anderem zu einer intrathorakalen Druckerhöhung mit Verschlechterung des venösen Rückflusses und Abfall des Herzzeitvolumens führt. Die unterschiedliche Geschwindigkeit, mit der die Lachgasdiffusion erfolgt, ist zum einen Folge der unterschiedlichen Durchblutung, zum anderen Folge einer direkten Diffusion von Lachgas aus den Alveolen in den Pleuraspalt.

---

[117] Eger II, E. I., Saidman, L. (1965). Hazards of nitrous oxide anesthesia in bowel obstruction and pneumothorax. Anesthesiology **26**: 61-66

11.1.2.2 Lachgas und Darm

Üblicherweise enthält der Magen-Darm-Trakt beim gesunden Menschen zwischen 100 und 150 ml Luft. Bei pathologischen Prozessen mit gestörter Darmmotilität finden sich entsprechend größere intestinale Luftvolumina. Eine zum Teil exorbitante Volumenzunahme des Magens unter Narkosen mit Lachgas war daher Gegenstand einiger Casereports.[118] [119]

In einer zweiten Versuchsreihe [117] untersuchte *Eger* die Druck- und Volumenveränderungen an zuvor präparierten Darmanteilen bei Hunden, die mit 70-80 Prozent Lachgas beatmet wurden. Auch hier fand sich nach 4 Stunden eine signifikante Zunahme des Volumens um 100 bis 200 Prozent im Vergleich zu den Tieren, die allein mit einem Sauerstoff-Narkosegasgemisch beatmet wurden. Bereits damals mutmaßten die Autoren, dass der Bauchdeckenverschluss nach langdauernden abdominellen Eingriffen wahrscheinlich deshalb so schwierig sei, weil durch den Übertritt von Lachgas in den Darm eine entsprechende Volumenzunahme stattfindet, welche den Peritonealverschluss behindert. Beim Vorliegen einer intestinalen Obstruktion könnte die Zunahme des Darmvolumens sogar zu einer Drosselung des intestinalen Blutflusses mit konsekutiver Darmischämie führen. Obgleich die Autoren einige ihrer Überlegungen als rein spekulativ beurteilten, empfahlen sie, die Lachgaskonzentration bei Narkosen in Bereiche unter 70% zu senken.

Eine aktuelle Untersuchung an einem Schweinemodell zum Vergleich der Diffusion von jeweils 75% Lachgas oder Xenon in das

[118] Foldes, F. F., Kepes, E. R., Ship, A. G (1965) Severe gastrointestinal distension during nitrous oxide and oxygen anesthesia. JAMA **194**: 1146-1148

[119] Lantz, M. M., Sziklas, J. J., Spencer, R. P (1994) Massive gastric dilatation secondary to small bowel obstruction. Demonstration by hepatobiliary images. Clin Nucl Med **19**: 464

Darmlumen bei Bridenileus ergab für Lachgas nach vierstündiger Narkosedauer eine statistisch signifikant größere Volumenzunahme (193% versus 30%) mit ebensolchen Folgen für den intraluminalen Druck (6,4-fach höhere Drücke in der Lachgasgruppe).[120]

In einer neueren Arbeit kommt *Scheinin* [121] nach einer klinischen Studie über die Auswirkungen des Lachgasgebrauchs bei darmchirurgischen Eingriffen darüber hinaus zu folgenden Ergebnissen:

Die Diffusion von Lachgas in den Darm führt zur Distension der Darmschlingen. Diese erschwert die operativen Bedingungen und womöglich den Bauchdeckenverschluss, so dass mehr chirurgische Manipulationen notwendig werden, was allein schon zu einer reduzierten Durchblutung der Darmwand mit entsprechend verlängerter Paralyse führen kann. Postoperativ treten gehäuft Übelkeit und Erbrechen auf. Es wird auch über eine verminderte Darmmotilität mit späterer Wiederaufnahme der Darmtätigkeit berichtet, was eine Verlängerung der postoperativen Rekonvaleszenz und mitunter des stationären Aufenthaltes nach sich ziehen kann.

Prinzipiell ist die passagere Darmparalyse eine typische Komponente der postchirurgischen Stressreaktion.[122] Zwar werden viele Faktoren für eine postoperative Darmatonie mitverantwortlich gemacht, wie z.B. die chirurgische Technik, ein traumatisches operatives Vorgehen, Anämie, vorbestehende Malnutrition, Infektionen, Elektrolytstörungen, Immobilisierung des Patienten und Sympythicusaktivierung,[123] doch fanden sich diesbezüglich keine wesentlichen Unterschiede in den beiden untersuchten Kollektiven.

---

[120] Reinelt, H., Schirmer, U., Marx, T., Topalidis, P., Schmidt, M. (2001) Diffusion of Xenon and nitrous oxide into the bowel. Anesthesiology **94**: 475-477

[121] Scheinin, B., Lindgren, L., Scheinin, T. M. (1990) Perioperative nitrous oxide delays bowel function after colonic surgery. Br J Anaesth **64**: 154-158

[122] Kehlet, H. (1989) Surgical stress: the role of pain and analgesia. Br J Anaesth **63**: 189-195

[123] Aitkenhead, A. R. (1988) Anaesthesia and the gastro-intestinal system. Review Article. Eur J Anaesthesiol **5**: 73-112

Da in dieser Studie der einzige Faktor, der die beiden Gruppen unterschied, die Lachgasapplikation während der Narkose war, konnte in diesem Fall nur Lachgas für die Unterschiede im Outcome verantwortlich sein.

Zwar gibt es auch einige Untersuchungen, die keine statistisch signifikanten negativen Auswirkungen von Lachgas auf die Darmmotilität finden. So verneinten *Giuffre und Kollegen* [124] einen negativen Effekt auf die postoperative Darmmotilität, obgleich auch sie von einer vermehrten Darmdistension berichteten. Allerdings handelte es sich bei ihrem Kollektiv um eine sehr kleine Gruppe (20 Patienten), die präoperativ keine Darm Motilitätsstörung aufwiesen, so dass, von diesen Ergebnissen ausgehend, sicher nicht auf die Verhältnisse an einen bereits vorgeschädigten Darm rückgeschlossen werden kann.

Boulanger und *Hardy* [125] notierten in einer ähnlich konzipierten Studie für die Lachgasgruppe eine statistisch signifikante Zunahme des Durchmessers im Bereich des terminalen Ileum, ohne dass dies einen wesentlichen Einfluss auf die Verhältnisse beim Bauchdeckenverschluss nahm. Sie folgerten daher, dass Lachgas in einer Konzentration von 60% für abdominalchirurgische Eingriffe mit einer durchschnittlichen Dauer von 90 Minuten nicht kontraindiziert sei.

Jensen fand bei einem Vergleich zwischen Inhalationsanästhesie und Propofolnarkose jeweils mit und ohne Lachgas für elektive

---

[124] Giuffre, M., Gross, J. B. (1986) The effects of nitrous oxide on postoperative bowel motility. Anesthesiology **65**: 699-700

[125] Boulanger, A., Hardy, J-F. (1987) La distension intestinale pendant la chirurgie abdominale elective: doit-on bannir le protoxyde d’azote? Can J Anaesth **34**: 346-350

kolonchirurgische Eingriffe keine statistisch signifikanten Unterschiede im postoperativen klinischen Verlauf.[126]

Propofol für sich genommen hat dabei keinen Einfluss auf die Geschwindigkeit der Magen-Darm-Passage.[127] *Krogh* und Mitarbeiter konnten in ihrer Untersuchung von Operationen des Colon keine negativen Auswirkungen einer Narkose mit 70% Lachgas auf Darmdistension oder postoperative Darmerholung herausarbeiten.[128] Weitere Autoren fanden ebenfalls keine negativen Auswirkungen der Lachgasanwendung bei Eingriffen im Unterbauch von begrenzter Dauer.[129] [130]

Die Kritik an *Scheinin und Kollegen*, die von den meisten Autoren vertreten wird, fokussiert sich auf die Tatsache, dass diese bei ihrer Untersuchung nach der Narkoseeinleitung über eine Magensonde eine definierte Menge von 200 ml Luft in den Magen insuffliert und dadurch das intestinale Luftvolumen artifiziell vergrößert hätten,

---

[126] Jensen, A. G., Kalman, S. H., Nyström, P-O. (1992) Anaesthetic technique does not influence postoperative bowel function: a comparison of Propofol, nitrous oxide and Isoflurane. Can J Anaesth **39**: 938-943

[127] Freye, E., Sundermann, St., Wilder-Smith, O. H. G. (1998) No inhibition of gastro-intestinal propulsion after Propofol or Propofol/Ketamine-N_2O/O_2-anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand **42**: 664-669

[128] Krogh, B., Jensen, P. J., Henneberg, S. W., Hole, P., Kronborg, O. (1994) Nitrous oxide does not influence operating conditions or postoperative course in colonic surgery. Br J Anaesth **72**: 55-57

[129] Pedersen, F. M., Wilken-Jensen, C., Knudsen, F., Lindekar, A. L., Svare, E. I. (1993) The influence of nitrous oxide on recovery of bowel function after abdominal hysterectomy. Acta Anaesthesiol Scand **37**: 692-696

[130] Karlsten, R. Kristensen, J. D. (1993) Nitrous oxide does not influence the surgeon's rating of operating conditions in lower abdominal surgery. Eur J Anaesthesiol **10**: 215-217

während alle anderen Studiendesigns üblicherweise eine Entleerung des Magens über eine nasogastrale Sonde beinhalteten.

Allerdings stellt sich die Frage, ob *Scheinin* mit seinem Modell damit nicht viel näher den klinischen Alltag mit seinen Notfalleingriffen, einer reduzierten gastrointestinalen Motilität bei vorgeschädigtem Darm und Subileuszuständen abbildet. Auch sind einige der Studien bezüglich der Aussage zu Lachgas insofern kritikwürdig, als sie die Darmmotilität bei nicht abdominalchirurgischen Eingriffen untersuchen, wie z.B. *Freye und Kollegen*, die die gastrocaecale Passage bei peripheren Operationen der Extremitäten untersuchen.

Krogh et al. verwenden in ihrer Studie standardmäßig einen präoperativ gelegten Periduralkatheter, der auch postoperativ zur Analgesie benutzt wurde. Die üblicherweise günstigen Auswirkungen der zusätzlichen Epiduralanästhesie auf die Qualität der Analgesie und die Rückkehr der Darmmotilität, die hier vielleicht den Effekt von Lachgas maskieren können, werden allerdings kaum erwähnt.[131] [132] Auch sind die Narkosedauern in allen genannten Untersuchungen kürzer als in der von *Scheinin*. Da der Lachgasuptake unter anderem eine Funktion der Zeit ist, erklären sich auch hierdurch die Unterschiede zur Studie von *Scheinin*.

Scheinins Überlegungen zu möglichen Konsequenzen einer durch Lachgas verursachten intestinalen Volumenzunahme mit konsekutiver Minderdurchblutung der Mucosa und entsprechender Aktivierung von Mediatorkaskaden sowie als Ursache einer bakteriellen Translokation wurden bislang nicht untersucht. Zwar widmete sich

---

[131] Schnitzler, M., Kilbride, M. J., Senagore, A. (1992) Effect of epidural analgesia on colorectal anastomotic healing and colonic motility. Regional Anaesthesia **17**: 143-147

[132] Stanton-Hicks, M. (1993). Perioperative epidural analgesia and anesthesia. Curr Opin Anesthesiol **6**: 808-812

eine Ulmer Arbeitsgruppe der Frage der metabolischen Auswirkungen von Narkosen auf die Darmschleimhaut, indem sie Lactat- und Pyruvatgehalt eines obstruierten Dünndarmteilstücks bei Lachgas- bzw. Xenonnarkose und TIVA am Schweinemodell gegenüberstellte.

Doch konnten die Autoren trotz signifikanter intraluminaler Druckunterschiede in den drei Gruppen keine statistisch signifikanten Effekte von Lachgas auf die metabolischen Parameter herausarbeiten.[133]

Von der gleichen Arbeitsgruppe werden am selben Tiermodell auch noch die Auswirkungen auf die Cytokinkonzentrationen im Serum untersucht; die Daten liegen allerdings noch nicht vor.

Insgesamt scheint es schwierig zu sein, ein adäquates Tiermodell zu finden, welches die Verhältnisse beim Menschen abbildet, insbesondere unter den Bedingungen eines vorgeschädigten Darms mit gestörter Darmmotilität, so dass es keine experimentellen Untersuchungen zu den immunologischen Folgen einer Narkose mit Lachgas gibt. Desgleichen fehlen auch Studien am Menschen beispielsweise zur Frage der Auswirkungen bestimmter Narkoseverfahren auf die bakterielle Translokation am Darm. Offenbar verbieten sich solche Fragestellungen aber aus ethischen Gründen.

In diesem Zusammenhang muss auch der Einsatz von lachgassupplementierten Narkosen bei laparoskopischen Eingriffen kritisch gesehen werden. Laparoskopische Operationen werden zunehmend eingesetzt, weil sie das Operationstrauma für den Patienten, die Morbidität und nicht zuletzt die Dauer eines stationären Aufenthaltes und damit die Kosten einer Behandlung reduzieren können.

---

[133] Nalos, M., Pittner, A., Ehrmann, U., Ploner, F., Radermacher, P., Georgieff, M., Fröba, G. (2001) Effects of nitrous oxide, Xenon and TIVA during porcine non-strangulated intestinal obstruction. (Publikation in Vorbereitung)

Auf Grund der Notwendigkeit der Anlage eines Pneumoperitoneums ist auch hier die Intubationsnarkose mit kontrollierter Beatmung das Narkoseverfahren der Wahl. Allerdings stellt sich für den Anästhesisten das Problem der Lachgasdiffusion in gasgefüllte Hohlräume, weil es an der Grenzfläche des Peritoneums, insbesondere bei langandauernden Eingriffen, zu merklichen Übertritten von Lachgas in das Pneumoperitoneum kommt.

Neumann und Kollegen[134] untersuchten bei weiblichen Patienten, die sich einer Laparoskopie unterzogen, wie sich die intraperitonealen Gaskonzentrationen unter der Beatmung mit 66% Lachgas über die Zeit verhielten. Der maximal gemessene Anteil von 47% Lachgas in der Bauchhöhle zeigte sich nach bereits 30-minütiger Narkosedauer.

In einer zweiten Versuchsreihe wurden Gasgemische simuliert, wie sie nach einer Darmverletzung in der freien Bauchhöhle auftreten können. Hierin sind u.a. Methan und Wasserstoff als natürlich vorkommende Darmgase in maximalen Konzentrationen bis 56% bzw. 69% enthalten. Um ein explosibles Gasgemisch zu erhalten, bei dem Lachgas als Sauerstoffdonator wirkt, sind für Methan 47% Lachgasanteil im Gasgemisch vonnöten; für die maximale Wasserstoffkonzentration von 69% liegt die notwendige N_2O-Konzentration mit 29% jedoch in einem klinisch sehr viel leichter erreichbaren Rahmen. Auch wenn die Dynamik des transperitonealen Gasaustausches sehr komplex ist, kann es also rein theoretisch unter der Prämisse einer unerkannten Darmperforation zur Ausbildung einer explosiblen Gasmischung kommen.

[134] Neumann, G. G., Sidebotham, G., Negoianu, E., Bernstein, J., Kopmann, A. F., Hicks, R. G., West, T. S., Haring, L. (1993) Laparoscopy explosion hazards with nitrous oxide. Anesthesiology **78**: 875-879

Bestätigt wird diese Annahme auch durch eine aktuelle tierexperimentelle Arbeit an Schweinen, welche unter einer gängigen Beatmung mit 67% Lachgas einer Laparoskopie unterzogen wurden.[135] Die entnommenen Proben aus dem Pneumoperitoneum erreichten in weniger als zwei Stunden die für eine Entzündung erforderliche Lachgaskonzentration von 29%; nach spätestens 8-10 Stunden hatte die intraperitoneal gemessene Konzentration jeweils die Werte der endtidalen Gasfraktion erreicht.

Dass es zu intraabdominellen Bränden auch bei Nichtverwendung von Lachgas kommen kann, zeigt der Fall eines Patienten, bei dem es unter lachgasfreier Narkose nach circa 2 Stunden beim Einsatz eines Elektrokauters zu einer intraperitonealen Flammenbildung kam.[136]

Wie sich später herausstellte, war zum Aufbau des Pneumoperitoneums fälschlicherweise eine Gasflasche mit einem Gemisch aus CO_2 und Sauerstoff benutzt worden, welche nicht hinreichend gekennzeichnet war. Zum Glück nahm der Patient keinen wesentlichen Schaden; man kann nur darüber spekulieren, wie explosiv das Gasgemisch nach Lachgasdiffusion gewesen wäre.

Die Diffusion von Lachgas in Hohlorgane kann rein theoretisch auch bei endoskopischen Eingriffen eine mögliche Volumenzunahme des Darms mit eventueller Verschlechterung der OP-Bedingungen nach sich ziehen. Manche Untersuchungen scheinen auch hier den theoretischen Überlegungen zu widersprechen, so

---

[135] Diemunsch, P. A., Torp, K. D., van Dorsselaer, T., Mutter, D., Diemunsch, A. M., Schaeffer, R., Teller, G., van Dorsselaer, A. (2000) Nitrous oxide fraction in the carbon dioxide pneumoperitoneum during laparoscopy under general inhaled anesthesia in pigs. Anesth Analg **90**: 951-953

[136] Greilich, P. E., Greilich, N., Froelich, E. G. (1995) Intraabdomial fire during laparoscopic cholecystektomie. Anesthesiology **83**: 871-874

konnten *Taylor und Kollegen* angeblich keine wesentlichen Einflüsse einer lachgashaltigen Narkose auf die Operationsbedingungen bei laparoskopischen Cholecystektomien finden.[137]

Aus den genannten Untersuchungen zur Entstehung explosibler Gasgemische wie aus den theoretischen Überlegungen zum Volumeneffekt von Lachgas ergibt sich die empirische Empfehlung, Lachgas, wenn überhaupt, nur in geringen Konzentrationen <50% bei Narkosen für laparoskopische Eingriffe einzusetzen.[138]

Kritiker der „Gasszene“ werden hier natürlich nicht zu unrecht anmerken, dass insbesondere mit Blick auf die zunehmende Etablierung der endoskopischen Operationsverfahren als Routineverfahren eine fortschrittliche Operationstechnik auch eine moderne Anästhesieführung verlangt. Ob hier Lachgas also überhaupt noch eine Rechtfertigung erfahren kann, mag unter diesem Aspekt neu entschieden werden.

11.1.2.3 Lachgas und Mittelohr

Die Diffusion von Lachgas ins Mittelohr führt analog den oben beschriebenen Mechanismen zu Druckveränderungen mit entsprechenden Komplikationen im Sinne von zeitweisem oder bleibendem Hörverlust, Hämotympanon, Stapes-Luxation, Trommelfellruptur und seröser Otitis.[139] Während der Narkoseeinleitung mit rascher Lachgasanflutung kommt es initial zu signifikanten Drucksteigerungen um etwa 10 cm H_2O pro Minute, wobei das Druckmaximum nach rund 30 Minuten erreicht wird. Der Druckabfall nach

---

[137] Taylor E., Feinstein, R., White, P. F., Soper, N. (1992) Anesthesia for laparoscopic cholecytectomy. Is nitrous oxide contraindicated? Anesthesiology **76**: 541-543

[138] Gehring, H., Schmucker, P. (1997) Pneumoperitoneum und Lachgas: Anaesthesist **46**: 895-896

[139] Davis, J., Moore, J. R. M., Lahiri, S. K. (1979) Nitrous oxide and the middle ear. Anaesthesia **34**: 147-151

Beendigung der Lachgaszufuhr geht hingegen sehr viel langsamer vonstatten und beträgt ca. 1 cm H_2O pro Minute; es kann sogar zur Ausbildung von negativen Drücken im Mittelohr kommen.

In einem Casereport schildern *Perreault* und Kollegen[140] den Fall einer 46-jährigen Patientin mit bekannter Dysfunktion der Tuba Eustachii und abgelaufener beidseitiger Trommelfellperforation, deren Mittelohrdrücke im Rahmen einer laufenden Studie aufgezeichnet wurden. Intraoperativ zeigten sich zunächst sehr hohe Drücke, welche im Aufwachraum auf negative Werte abfielen.

Das pathologische Tympanogramm lenkte den Verdacht auf eine rechtsseitige Trommelfellruptur, die otoskopisch verifiziert werden konnte. Als begünstigende Faktoren waren hier die Funktionsminderung der Eustach'schen Röhre, sowie die bereits abgelaufenen Perforationen anzusehen.

Die Veränderungen des Mittelohrdruckes sind also sehr wohl relevant in Fällen, bei denen eine Pathologie des Mittelohrs vorbesteht, wie z.B. bei Patienten nach Tympanoplastik, aber auch bei Kindern mit Tubenbelüftungsstörungen auf dem Boden adenoider Vegetationen.[141]

Es sollte also nicht allein selbstverständlich sein, bei Eingriffen am Ohr auf Lachgas zu verzichten, sondern insbesondere auch bei Narkosen im Kindesalter, wenn eine entsprechende Anamnese vorliegt. Doch wie so oft klaffen hier anästhesiologischer Alltag und theoretische Forderungen auseinander, fehlt doch bereits in den meisten Anästhesiefragebögen und Narkoseprotokollen eine entsprechende Rubrik mit gezielten Fragen zu Lachgaskontraindikationen zum

---

[140] Perreault, L., Normandin, N., Plamondon, L., Blain, R., Rousseau, P., Girard, M., Forget, G. (1982) Tympanic membrane rupture after anesthesia with nitrous oxide. Anesthesiology **57**: 325-326

[141] Perreault, L., Normandin, N., Plamondon, L., Blain, R., Rousseau, P., Girard, M., Forget, G. (1982) Middle ear pressure variations during nitrous oxide and oxygen anaesthesia. Can Anaesth Soc **29**: 428-434

Ankreuzen. Eigene Beobachtungen u.a. bei der Durchsicht von Protokollen von Kollegen lassen vermuten, dass es sicher eher die Ausnahme sein dürfte, wenn bei Kindernarkosen kein Lachgas verwendet wird.

Nicht zuletzt stellen die Veränderungen des Mittelohrdrucks auch einen möglichen Faktor für die Entstehung postoperativer Übelkeit und Erbrechens dar.[142] Diese Nebenwirkung soll jedoch an anderer Stelle ausführlicher behandelt werden.

11.1.2.4 Sonstige

Eine weitere beschriebene Komplikation bei der Verwendung von Lachgas kann die Ausdehnung von Luftblasen im Periduralraum sein, wenn für die *loss of resistance*- Methode Luft statt Kochsalzlösung injiziert wird bzw. wenn es zu einer akzidentellen Injektion kleiner Luftmengen bei schlecht entlüfteter Spritze kommt.[143]

Die entstehenden Luftblasen können bis zu 24 Stunden persistieren. Zwar ergeben die Tierexperimente keinen Anhalt für eine Drucksteigerung im Periduralraum, doch könnte die gezeigte Expansion der Luftblasen um bis zu 55% möglicherweise zu einer Verdrängung von injizierten Lokalanästhetika mit inadäquater Anästhesieausbreitung oder aber zum umgekehrten Effekt, nämlich einem größeren Verteilungsraum mit Ausbildung eines zu hohen Anästhesielevels führen.

[142] Karabiyik, L., Boukirli, F., Celebi, H., Göksu, N. (1996) Effect of nitrous oxide on middle ear pressure: a comparison between inhalational anaesthesia with nitrous oxide and TIVA. Eur J Anaesthesiol **13**: 27-32

[143] Petty, R., Stevens, R., Erickson, S., Lucio, J., Kao, T-C. (1996) Inhalation of nitrous oxide expands epidural air bubbles. Reg Anesth **21**: 144-148

Weitere negative Auswirkungen der Lachgasdiffusion in luftgefüllte Räume zeigen Casereports zur Entstehung eines Pneumocephalus.[144] [145]

Insbesondere der zweite Fall, bei dem das vorangegangene schwere Schädel-Hirn-Trauma bereits 63 Tage zurücklag und der zu diesem Zeitpunkt angelegte ventriculoperitoneale Shunt als mögliche Eintrittsquelle für die expandierende Luft gelten konnte, sollte zu denken geben. Die Autoren schließen daher auch ihren Artikel mit der Warnung vor Lachgasapplikation nach durchgemachten Schädel-Hirn-Traumen.

Mögliche weitere deletäre Folgen kann die Diffusion von Lachgas in Luftblasen anlässlich von Luftembolien, z.B. bei Verwendung der Herz- Lungenmaschine aber auch bei neurochirurgischen Eingriffen in sitzender Position nach sich ziehen.

Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass nach Simulation einer Gasembolie mittels venöser Injektion von Luft bzw. Kohlendioxid zum einen die Gasblasen in der Lachgasgruppe schneller expandierten und dass es zum anderen zu einem höheren PA-Druckanstieg in dieser Gruppe kam.[146]

Einen Fallbericht mit tödlichem Ausgang schilderte eine britische Arbeitsgruppe.[147] Unter Narkose mit Isofluran und Lachgas kam es

---

[144] Sprehn, M., Faber, T., Osgaard, O. (1992) Life-threatening tension pneumocephalus after nitrous oxide anaesthesia. Anaesthesia **47**: 174

[145] Hatcher, I. S., Starck, C. G (1999) Pneumocephalus complicating general anaesthesia in a nine-year-old child. Case report. Paed Anaesth **9**: 265-267

[146] Steffey, E. P., Johnson, B. H., Eger II, E. I. (1980) Nitrous oxide intensifies the pulmonary arterial pressure response to venous injection of carbon dioxide in the dog. Anesthesiology **52**: 52-55

[147] Beck, D. H., McQuillan, P. J (1994) Fatal carbon dioxide embolism and severe haemorrhage during laparoscopic salpingectomy. Br J Anaesth **72**: 243-245

bei einer ansonsten gesunden Patientin während einer gynäkologischen Laparoskopie zur Salpingektomie wegen noch nicht rupturierter Tubargravidität zur akzidentellen Eröffnung einer großen Beckenvene, welche zunächst nicht bemerkt wurde, da das Pneumoperitoneum durch seinen konstanten Druck eine Blutung in die freie Bauchhöhle verhinderte. Die konsekutive Gasembolie wurde zwar rasch erkannt, konnte aber nicht mehr beherrscht werden. Offenbar war es durch die Verwendung von Lachgas in diesem Fall zu einer raschen Vergrößerung des CO_2-Embolus gekommen.

Während üblicherweise die kardialen Folgen einer Luftembolie bei entsprechend rechtzeitigen Reanimationsmaßnahmen noch erfolgreich behandelt werden können, sind die Folgen einer zerebralen Luftembolie bei Vorliegen eines offenen Foramen ovale irreversibel. Mit auf diesem Hintergrund fußt die Empfehlung von lachgasfreien Narkosen bei derlei Eingriffen. (siehe auch im Folgenden unter 11.3.1)

11.2 Rolle bei der Entstehung von PONV

Das Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) ist sowohl für den Anästhesisten als auch für den Patienten ein relevantes Problem, zählt es doch zu den häufigsten Komplikationen einer Allgemeinanästhesie. Angaben zur Inzidenz schwanken in der Literatur erheblich, je nach untersuchtem Kollektiv, Eingriff und Anästhesieverfahren. Extreme Daten liegen zwischen 3,2 und 91%! Bei bestimmten Konstellationen muss durchaus mit einer Emesiswahrscheinlichkeit von 50% gerechnet werden.[148]

[148] Unkel, W., Peters, J. (1998) Postoperative Nausea und Emesis: Mechanismen und Behandlung. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzth **33**: 533-544

Die Risiken reichen von möglicher Aspiration von Erbrochenem bis hin zu Dehydratation, erhöhtem intraabdominalen oder -okularen Druck. Diese Störungen verlängern somit die postoperative Überwachungsphase und können damit auch durchaus ökonomische Bedeutung, insbesondere in der ambulanten Anästhesie, erreichen. Nicht zuletzt wird jedoch auch das Wohlbefinden des Patienten erheblich beeinträchtigt, was sich auf die Patientenzufriedenheit entsprechend negativ auswirkt, ein Faktor, welcher heute durch die Qualitätssicherung immer mehr in das Bewusstsein rückt.

Es handelt sich bei der Entstehung von PONV um ein multifaktorielles Geschehen, welches unter anderem Alter und Geschlecht, Adipositas, operationstechnische, anästhesiebedingte sowie intra- und postoperative Faktoren wie Schmerz, Hypoxie und Hypotonie mit einschließt. Im Einzelfall ist es daher schwierig, einen speziellen Faktor als Ursache „dingfest“ zu machen.

Prinzipiell kann Lachgas aufgrund mehrerer Mechanismen zum Auftreten von PONV beitragen:

1. Zentrale Störung aufgrund Stimulation des medullären dopaminergen Systems
2. Zunahme zerebrospinaler Opioidpeptide
3. Veränderungen des Drucks im Mittelohr
4. Gastrointestinale Distension

Lachgas selbst besitzt ein emetogenes Potential. 1982 untersuchten *Hornbein und Kollegen* die MAC von Lachgas bei gesunden Freiwilligen unter hyperbaren Bedingungen. Nebenbefundlich trat bei allen Probanden postoperativ Übelkeit und Erbrechen auf (siehe auch Fußnote 7). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die Arbeitsgruppe von *Russel 1990*. (siehe Fußnote 8)

Die Einflüsse von Inhalationsanästhesien versus TIVA auf den Mittelohrdruck untersuchten *Karabiyik et al.* 1996 bei 50 Patienten durch kontinuierliche Tympanometrie. Dabei zeigte sich in der Gruppe mit Inhalationsanästhesie neben einem kontinuierlichen

Druckanstieg im Mittelohr (Maximum nach 60 Minuten) eine signifikante Häufung von PONV (siehe Fußnote 138). Die Veränderungen des Mittelohrdrucks führen durch Zug am Trommelfell zu einer sekundären Stimulation des vestibulären Systems mit konsekutiven vegetativen Symptomen.

Auf die Entstehung der gastrointestinalen Distension bei Lachgasexposition wurde ebenfalls an anderer Stelle bereits eingegangen (siehe Fußnoten 117 und 121). Ein Mechanismus, welcher für PONV verantwortlich zu sein scheint, besteht in einer möglichen Minderdurchblutung geblähter Darmschlingen mit resultierender Reduktion der Darmmotilität.

Die Rolle von Lachgas bei der Entstehung von PONV wird kontrovers diskutiert, doch lassen sich diese Widersprüche zum Teil dadurch erklären, dass die vorhandenen Studien unterschiedliche Zielkriterien messen: Übelkeit, Erbrechen mit oder ohne Würgereiz, Kombination aller drei Kriterien, Zeitpunkt des Auftretens der Symptome (frühes Erbrechen bis 6 Stunden / spätes Erbrechen bis 48 Stunden postoperativ). In einigen Arbeiten findet sich daher eine signifikante Häufung der PONV Symptome bei Verwendung von Lachgas.[149] [150] [151] [152] [153] [154]

---

[149] Alexander, G. D., Skupski, J. N., Brown, E. M. (1984) The role of nitrous oxide in postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg **63**: 175 Abstract

[150] Melnick, B., Johnson, L. (1987) Effects of eliminating nitrous oxide in outpatient anesthesia. Anesthesiology **67**: 982-984

[151] Alexander, G., Bellefleur, J., Brown, M. (1995) The role of nitrous oxide in postoperative nausea and vomiting with Desflurane and Isoflurane. Anesthesiology **83:** A 27

[152] Hein, H. A. T., Joshi, G. P., Stewart, F., Ramsay, K. J. (1996) The use of nitrous oxide increases the incidence of nausea and vomiting following middle ear surgery. Anesthesiology **85:** A 1009

[153] Collins, S. J., Robinson, A. L., Holland, H. F. (1996) A comparison between total intravenous anaesthesia using a Propofol/Alfentanil mixture and an inhalational technique for laparoscopic gynaecological sterilization. Eur J Anaesthesiol **13**: 33-37

Schwierig wird es allerdings, wenn wie in der Arbeit von *Collins und Kollegen* (siehe Fußnote153) zwei völlig unterschiedliche Anästhesieverfahren (hier TIVA mit Propofol(INN) und Alfentanil(INN) versus Inhalationsanästhesie mit Isofluran(INN)/ N_2O) miteinander verglichen werden, da Propofol(INN) selbst eine antiemetische Wirkkomponente besitzt.

Diesen Effekt nutzt jedoch eine deutsche Arbeit über PONV nach Strabismuschirurgie, um den Einfluss spezieller OP-Techniken auf die entsprechenden Komplikationen herauszuarbeiten.[155] Die Autoren konnten in diesem Fall keine statistische Signifikanz bezüglich der PONV-Rate nach Inhalationsanästhesien im Vergleich zu TIVA zeigen.

Während also durchaus Hinweise auf die emetogene Potenz von Lachgas existieren, konnten andere Arbeitsgruppen diese Ergebnisse nicht bestätigen. Bei einem Regiment mit Enfluran(INN) bzw. Isofluran(INN) mit und ohne Lachgas in einem Kollektiv von 780 Patienten ergab sich für *Muir und Kollegen* kein statistisch signifikanter Anhalt; sie betonten die Rolle von Geschlecht, Alter und PONV in der Anamnese.[156] Während *Bloomfield et al.*[157]

---

[154] Bloomfield, E., Porembka, D., Grimes-Rice, M. (1997) Avoidance of nitrous oxide and increased Isoflurane during Alfentanil based anesthesia decreases the incidence of postoperative nausea. Anesth Prog **44**: 27-31

[155] Rüsch, D., Happe, W., Wulf, H. (1999) Postoperative Übelkeit und postoperatives Erbrechen nach Strabismuschirurgie bei Kindern. Anaesthesist **48**: 80-88

[156] Muir, J. J., Warner, M. A., Offord, K. P., Buck, C. F., Harper, J. V., Kunkel, S. E. (1987) Role of nitrous oxide and other factors in postoperative nausea and vomiting: a randomised and blinded prospective study. Anesthesiology **66**: 513-518

[157] Bloomfield, E., Hilberman, M., Brown, P., Noe, H., Gaydos, J., Miller, G., Sherrill, D., Williams, G. (1988) Postoperative nausea and vomiting. Cleve Clin J Med **55**: 549-552

bei ihren Untersuchungen nur Patienten mit leerer Vorgeschichte und Narkosen für extraabdominelle Eingriffe berücksichtigten, studierten *Hovorka und Kollegen*[158] den Einfluss lachgashaltiger Regime bei Frauen für laparoskopische Eingriffe, weil dieses Kollektiv besonders gefährdet ist, was sich an der Häufigkeit der entsprechenden Symptome von nahezu 50% eindrucksvoll widerspiegelt. Beide konnten aber lediglich Trends für N_2O als PONV Verursacher und keine eindeutige statistische Signifikanz nachweisen.

Eine andere Untersuchung, in der Propofol[(INN)] entweder alleine oder in Kombination mit Lachgas für kurze gynäkologische oder urologische Operationen verwendet wurde, zeigt ähnliche Trends.[159]

Manche Autoren empfehlen Lachgas zur Supplementierung einer alleinigen Propofolanästhesie, um Propofol einzusparen, was in Anbetracht der fehlenden analgetischen Potenz dieser Substanz ja auch sinnvoll erscheint.[160] Bei diesen Studiendesigns stellt sich so mancher Leser dann allerdings schon die Frage, ob nicht die Schmerzfreiheit eine elementare Säule der Narkose darstellt, die hier einer ehrgeizigen Fragestellung geopfert wurde.

Im Kindesalter scheint der Einsatz von Lachgas in Bezug auf PONV am unproblematischsten zu sein; allerdings steigt bekann-

---

[158] Hovorka, J., Korttila, K., Erkola, O. (1989) Nitrous oxide does not increase nausea and vomiting following gynaecological laparoscopy. Can J Anaesth **36**: 145-148

[159] Akthar, T. M., Kerr, W. J., Kenny, G. N. C. (1993) Effect of nitrous oxide on post-operative nausea and vomiting during Propofol anaesthesia for short surgical operations. Eur J Anaesthesiol **10**: 337-341

[160] Sukhani, R., Lurie, J. Jabamoni, R. (1994) Propofol for ambulatory gynaecologic laparoscopy: does omission of nitrous oxide alter postoperative emetic sequelae and recovery? Anesth Analg **78**: 831-835

termaßen mit zunehmendem Alter die Inzidenz an Übelkeit und Erbrechen an.[161] [162]

Da die verfügbaren Arbeiten die Rolle von Lachgas nach wie vor kontrovers darstellen und das Design mancher Studie durchaus angreifbar ist, sind seit Beginn der Neunziger Jahre einige Metaanalysen erschienen.

Hartung[163] fand bei der Durchsicht von 27 Publikationen zum Thema PONV und Lachgas in 24 Artikeln eine gehäufte Assoziation. Zwar waren die Unterschiede in den einzelnen Gruppen nicht in allen Fällen statistisch signifikant, doch da das Problem trotzdem von klinischer Relevanz ist, empfiehlt der Autor eine differenziertere Betrachtung der Umstände, unter denen Lachgas seine unerwünschte Wirkung entfaltet und entsprechende Risikoabwägung für das Wohl der Patienten.

Eine Metaanalyse aus 24 Untersuchungen von *Divatia und Mitarbeitern* [164] fand, dass die Nichtanwendung von N_2O das Risiko von PONV, gemittelt über alle Subgruppen, um fast 30% reduzierte, wobei ein maximaler Effekt bei Frauen erreicht wurde, da diese bekanntermaßen eine erhöhte Inzidenz von PONV zeigen.

---

[161] Splinter, W. M., Roberts, D. J., Rhine, E. J., MacNeill, H. B., Komocar, L. (1995) Nitrous oxide does not increase vomiting in children after myringotomy. Can J Anaesth **42**: 274-276

[162] Pandit, U. A. , Malviya, S., Lewis, I. H. (1995) Vomiting after outpatient tonsillectomy and adenoidectomie in children: the role of nitrous oxide. Anesth Analg **80**: 230-233

[163] Hartung, J. (1996) Twenty-four of twenty-seven studies show a greater incidence of emesis associated with nitrous oxide than with alternative anesthetics. Anesth Analg **83**: 114-116

[164] Divatia, J. V., Vaidya, J. S., Badwe, R. A., Hawaldar, R. W. (1996) Omission of nitrous oxide during anesthesia reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. Anesthesiology **85**: 1055-1062

Tramèr und Kollegen [165] kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass das Weglassen von Lachgas nur in solchen Fällen eindeutig die Rate von PONV senkt, bei denen das Risiko für diese Komplikationen bereits per se sehr hoch ist.

In einer zweiten Metaanalyse zeigten sie, dass sich Propofol[(INN)] und lachgasfreie Regime gleich günstig auf die Rate von postoperativem Erbrechen auswirken, dieses Phänomen jedoch für postoperative Übelkeit nicht in gleichem Maße nachvollziehbar ist.[166]

Aus der Vielzahl der Artikel zu diesem Thema lassen sich zumindest einige Schlüsse ziehen:

1. Statistische Signifikanz ist nicht gleichzusetzen mit klinischer Relevanz [167]
2. „Nitrous oxide- it’s enough to make you vomit” [168] , d.h.
3. “However, omitting nitrous oxide from the anaesthetic regimen may be one option, when individualizing anaesthesia for a patient with a history of severe PONV.” [169]

---

[165] Tramèr, M., Moore, A., McQuay, H. (1996) Omitting nitrous oxide in general anaesthesia: meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomised controlled trials. Br J Anaesth. **76**: 186-193

[166] Tramèr, M., Moore, A., McQuay, H. (1997) Meta-analytic comparison of prophylactic antiemetic efficacy for postoperative nausea and vomiting: Propofol anaesthesia versus omitting nitrous oxide versus total i.v. anaesthesia with Propofol. Br J Anaesth **78**: 256-259

[167] Fisher, D. M. (1996) Does nitrous oxide cause vomiting? Anesth Analg **83**: 4-5

[168] Hartung, J. (1993) Nitrous oxide- it’s enough to make you vomit. Anesthesiology **78** 403-404

[169] Erkola, O. (1994) Nitrous oxide: laparoscopic surgery, bowel function and PONV. Acta Anaesthesiol Scand **38**: 767-768

Einen eigenen Ansatz verfolgt eine Arbeitsgruppe von *Sessler*[170]: In seiner Studie wählte er für colorectale Eingriffe ein lachgasfreies Regime mit unterschiedlichen Sauerstoffkonzentrationen (30% versus 80%). Dabei fand sich in der Gruppe mit der höheren inspiratorischen Sauerstoffkonzentration eine statistisch relevante geringere Inzidenz für PONV, ohne dass sich jedoch klinisch vermehrt Atelektasen bei diesen Patienten (im Sinne von Resorptionsatelektasen) gefunden hätten. Sessler erklärt diese scheinbar antiemetische Wirksamkeit von Sauerstoff mit der Tatsache, dass der Darm während des Eingriffes gefährdet ist, eine Ischämie und konsekutive Hypoxie zu erleiden, was durch das erhöhte Sauerstoffangebot im Blut zumindest teilweise ausgeglichen wird. Da der Darm im Falle einer Ischämie größere Mengen an Serotonin ausschüttet, welches als Transmitter in der Chemotriggerzone wirkt, ist dies ein Mechanismus, der zu PONV beiträgt. Dieser kann jedoch offensichtlich durch das erhöhte Sauerstoffangebot wenigstens teilweise unterbunden werden.

11.3 Kardiovaskuläre Effekte

Galt Lachgas bis in die Siebziger Jahre als „kreislaufneutrales" Narkosegas, so zeigten neuere Studien durchaus kreislaufwirksame Reaktionen. Je nach Untersuchung werden stimulierende aber auch gegenläufige negative Effekte beschrieben.

11.3.1 Zerebraler Blutfluss

Hier zeigt N_2O die eindeutigsten Effekte. Konzentrationsabhängig kommt es zu einer Vasodilatation mit konsekutiver Steigerung des zerebralen Blutflusses mit z.T. erhöhter Metabolismusrate.

---

[170] Greif, R., Laciny, S., Rapf, B., Hicle, R., Sessler, D. I. (1999) Supplemental oxygen reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. Anesthesiology **91**: 1246-1252

Bei gleichzeitiger venöser Abflussbehinderung bzw. reduzierter Compliance führt dies zu einem Anstieg des intrakraniellen Drucks und zu einer Verminderung des zerebralen Perfusionsdrucks.

Dieser Effekt lässt sich sowohl bei gesunden Freiwilligen [171] [172] [173] als auch bei Patienten mit bereits erhöhtem intrakraniellen Druck [174] nachweisen und scheint bei Lachgas ausgeprägter zu sein als bei den Inhalationsanästhetika Halothan und Isofluran.[175] [176]

Darüber hinaus lässt sich im Tiermodell bei Steigerung bis zu extrem hohen inspiratorischen Konzentrationen von Isofluran(INN) keine weitere Steigerung des cerebralen Blutflusses mehr erzielen.[177]

---

[171] Samra, S. K., Deutsch, G., Arens, J. F. (1988) Effect of nitrous oxide on global and regional cerebral blood flow in humans. Anesthesiology **69:** A536

[172] Algotsson, L., Messeterm K,. Rosén, I., Holmin, T. (1992) Effects of nitrous oxide on cerebral haemodynamics and metabolism during Isoflurane anaesthesia in man. Acta Anaesthesiol Scand **36**: 46-52

[173] Matta, B. F., Lam, A. M. (1995) Nitrous oxide increases cerebral blood flow velocity during pharmacologically induced EEG silence in humans. J Neurosurg Anesthesiol **7**: 89-93

[174] Schulte am Esch, J., Thiemig, I., Pfeifer, G., Entzian, W. (1979) Die Wirkung einiger Inhalationsanästhetika auf den intrakraniellen Druck unter besonderer Berücksichtigung des Stickoxidul. Anaesthesist **28**: 136-141

[175] Hansen, T. D., Warner, D. S., Todd, M. M. (1988) Nitrous oxide is a more potent cerebral vasodilator than either Halothane or Isoflurane. Anesthesiology **69:** A 537

[176] Jung, R., Reinsel, R., Marx, W., Galicich, J., Bedford, R. (1992) Isoflurane and nitrous oxide: comparative impact on cerebrospinal fluid pressure in patients with brain tumors. Anesth Analg **75**: 724-728

[177] Roald, O. K., Forsmann, M., Heier, M. S., Steen, P. A. (1991) Cerebral effects of nitrous oxide when added to low and high concentrations of Isoflurane in the dog. Anesth Analg **72**: 75-79

Die hier beschriebene Wirkung tritt unabhängig von einer vorbestehenden Normokapnie oder Hypokapnie ein,[178] wird aber durch Hyperventilation abgeschwächt.[179] Möglicherweise ist die Steigerung der cerebralen Blutflussgeschwindigkeit bei gesunden Probanden durch entsprechende Hyperventilation sogar komplett antagonisierbar.[180]

Zumindest zeigt sich bei Patienten ohne Hirndruckzeichen nach einer gewissen Zeit ein Plateauphänomen, welches offenbar die intakte Autoregulation widerspiegelt.[181]

Andere Autoren hingegen konnten zeigen, dass der vasokonstriktorische Effekt der Hyperventilation nach Gabe von Lachgas nicht

mehr nachweisbar ist.[182] Neuere Arbeiten, in denen dopplersonographische Messungen der cerebralen Blutflussgeschwindigkeit unter Sevoflurananästhesie mit und ohne Lachgas verglichen werden, zeigen analog den entsprechenden EEG- Untersuchungen eine

---

[178] Kaieda, R., Todd, M. M., Warner, D. (1989) The effects of anesthetics and pCO_2 on the cerebrovascular, metabolic and electroencephalographic responses to nitrous oxide in the rabbit. Anesth Analg **68**: 135-143

[179] Hoffmann, W. E., Charbel, F. T., Edelmann, G., Albrecht, R. F., Ausman, J. (1995) Nitrous oxide added to Isoflurane increases brain artery blood flow and low frequency brain electrical activity. J Neurosurg Anesthesiol. **7**: 82-88

[180] Hörmann, Ch., Schmidauer, Ch., Haring, H. P., Schalow, S., Seiwald, M., Benzer, A. (1995) Hyperventilation reverses the nitrous oxide-induced increase in cerebral blood flow velocity in human volunteers. Br J Anaesth **74**: 616-618

[181] Field, L. M., Dorrance, D. E., Krzeminska, E. K., Barsoum, L. Z. (1993) Effect of nitrous oxide on cerebral blood flow in normal humans. Br J Anaesth **70**: 154-159

[182] Watts, A. D. J., Luney, St. R., Lee, D., Gelb, A. W. (1998) Effect of nitrous oxide on cerebral blood flow velocity after induction of hypocapnia. J Neorosurg Anesthesiol **10**: 142-145

Veränderung der Werte in Richtung zu denen eines wachen Probanden im Sinne einer cerebralen Aktivitätssteigerung.[183]

Daher überrascht eine aktuelle Arbeit aus Österreich an einem allerdings sehr kleinen Patientengut (n=10) mit supratentoriellen Hirntumoren ohne Zeichen von erhöhtem Hirndruck. Die Autoren bestimmten dopplersonographisch die Flussgeschwindigkeit bei hyperventilierten, hypokapnischen Patienten vor und nach Zufuhr von Lachgas und fanden in ihrer Untersuchung keinen signifikanten Anstieg der Flussgeschwindigkeit.[184]

Bei gesunden Probanden erhöht Lachgas unter normokapnischen Bedingungen die cerebrale Blutflussgeschwindigkeit, die Dynamik der vaskulären Antwort bei schrittweiser Induktion einer Hyperkapnie wird nicht beeinflusst.[185]

Diese Untersuchung wurde allerdings an Probanden ohne Zeichen einer eingeschränkten Compliance durchgeführt, noch dazu bei

einer Konzentration von lediglich 30% Lachgas, was also in keinster Weise Narkosebedingungen abbildet und keine Rückschlüsse auf Patienten mit pathologischer Hirndrucksteigerung zulässt.

Die genauen Mechanismen, die zu der üblicherweise beschriebenen zerebralen Gefäßantwort führen, sind unklar. Diskutiert werden

---

[183] Cho, S., Fujigaki, T., Uchiyama, Y., Fukusaki, M., Shibata, O., Sumikawa, K. (1996) Effects of Sevoflurane with and without nitrous oxide on human cerebral circulation. Anesthesiology **85**: 755-760

[184] Kolbitsch, Ch., Lorenz, I., Keller, Ch., Schmidauer, Ch., Hörmann, Ch., Benzer, A. (1999) The influence of increasing concentrations of nitrous oxide on cerebral blood flow velocity in hypocapnic patients with brain tumors. Eur J Anaesthesiol. **16**: 543-546

[185] Aono, M., Sato, J., Nishino, T. (1999) Nitrous oxide increases normocapnic cerebral blood flow velocity but does not affect the dynamic cerebrovascular response to step changes in end-tidal pCO_2 in humans. Anesth Analg **89**: 684-689

direkte vasodilatierende Eigenschaften sowie die Freisetzung vasoaktiver Substanzen.[186]

Nicht zuletzt beeinträchtigt Lachgas im Rattenmodell die elektrophysiologische Erholung von Hirnzellen nach einer Phase schwerer Hypoxie[187], so dass genügend Gründe gegen den Gebrauch des Gases in der Neuroanästhesie sprechen.

Nach einer kürzlich veröffentlichten Umfrage des wissenschaftlichen Arbeitskreises Neuroanästhesie der DGAI [188] (www.dgai.de) unter neurochirurgischen Abteilungen, die bereits 1991 an einer Erstumfrage teilgenommen hatten, wurde bei Schädel-Hirn traumatisierten Patienten in 80% eine lachgasfreie Beatmung bei Aufnahme im Schockraum durchgeführt.

Damit stieg die Zahl um 20% im Vergleich zur Voruntersuchung. Für intrakranielle Eingriffe, insbesondere in halbsitzender Position, wird lediglich noch in 20% Lachgas eingesetzt. Erstaunlich ist allerdings, dass bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma keine generell lachgasfreien Narkosen durchgeführt werden, denn obgleich die negativen Lachgaseffekte kontrovers diskutiert werden, ist bei diesen Patienten von einer verminderten intrakraniellen Compliance auszugehen. Hinzu kommt die mögliche Penetration des Lachgases in luftgefüllte Hohlräume (Pneumencephalongefahr). Auch liegen häufig Begleitverletzungen vor, die eine klinische Instabilität des Patienten bewirken und damit eine weitere Kontraindikation für Lachgas darstellen. Lachgas sollte daher aus den verschiedensten Gründen in der Behandlung des Schädel-Hirn-Traumatisierten obsolet sein.

---

[186] Fitzpatrick, J. H., Gilboe, D. D. (1982) Effects of nitrous oxide on the cerebrovascular tone, oxygen metabolism and electroencephalogram of the isolated perfused canine brain. Anesthesiology **57**: 480-484

[187] Amorim, P., Chambers, G., Cottrell, J., Kass, I. S. (1997) Nitrous oxide impairs electrophysiologic recovery after severe hypoxia in rat hippocampal slices. Anesthesiology **87**: 642-651

[188] Himmelseher, S., Pfenninger, E. (2000) Beatmung in der Neuroanästhesie. Anästhesiol Intensivmed **41**: 891-900

1998 wurden Empfehlungen des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Neuroanästhesie, aufbauend auf Empfehlungen eines Expertenforums der DGAI aus dem Jahre 1997 zum Thema „Intensivmedizin bei erhöhtem intrakraniellen Druck“ [189] veröffentlicht. Die Empfehlungen aus dem Jahre 1998 verstehen sich im Sinne einer „evidence based medicine“ als Stand des aktuellen Wissens und können als Leitlinie herangezogen werden.[190] Der Arbeitskreis äußert sich übereinstimmend mit der internationalen Literatur dahingehend, dass beim Schädel-Hirn-Trauma auf den Einsatz von Lachgas zu verzichten sei.

11.3.2 Gesamtkreislauf

Wird Lachgas alleine inhaliert, kommt es zu einer Sympathikusaktivierung mit Erhöhung insbesondere des Noradrenalin-Blutspiegels.[191] [192]

Konsekutiv steigen Herzfrequenz, Schlagvolumen, Cardiac Output, arterieller Mitteldruck und zentralvenöser Druck. Diese Sympathikusaktivierung scheint die kreislaufdepressive Wirkung anderer Inhalationsanästhetika teilweise zu antagonisieren, wie aus einer

[189] Expertenforum Intensivmedizin: Monitoring und Therapiekonzepte bei erhöhtem Hirndruck. (1997) Anästhesiol Intensivmed **38**: 343-346

[190] Empfehlungen des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Neuroanästhesie der DGAI: Innerklinische Akutversorgung des Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma. (1998) Anästhesiol Intensivmed **39**: 399-412

[191] Kawamura, R., Stanley, T., English, J. B., Hill, G. E., Liu ,W-S., Webster, L. R. (1980) Cardiovascular response to nitrous oxide exposure for two hours in man. Anesth Analg **59**: 93-99

[192] Ebert, T., Kampine, J. P. (1989) Nitrous oxide augments sympathetic outflow: direct evidence from human peroneal nerve recordings. Anesth Analg **69**: 444-449

Arbeit von *Lundeen*[193] hervorgeht, der die Kreislaufeffekte von Isofluran(INN) mit und ohne Lachgas untersuchte. Damit scheint es zumindest beim Gesunden eine gewisse kreislaufstabilisierende Wirkung zu entfalten.[194]

In einer Untersuchung an gesunden Probanden vor und nach Aderlass von 900 ml Blut ohne entsprechende Volumensubstitution zeigte sich, dass unter Inhalation eines Sauerstoff-Lachgas-Gemisches die Kreislaufsituation sich durch eine Reduktion des Schlagvolumens und eine Steigerung des peripheren Widerstandes weiter verschlechterte.[195]

11.3.3 Koronarkreislauf

Wie überall wird auch hier die Rolle von Lachgas kontrovers diskutiert. Während die Auswirkungen von Lachgas beim Herzgesunden vernachlässigbar zu sein scheinen, kann Lachgas bei Vorliegen einer kardialen Vorschädigung zu einer Myokarddepression führen.[196]

---

[193] Lundeen, G., Manohar, M., Parks, Ch. (1983) Systemic distribution of blood flow in swine while awake and during 1,0 and 1,5 MAC Isoflurane anesthesia with or without 50% nitrous oxide. Anesth Analg **62**: 499-512

[194] Ebert, T. (1990) Differential effects of nitrous oxide on baroreflex control of heart rate and peripheral sympathetic nerve activity in humans. Anesthesiology **72**: 16-22

[195] Hahn, R. G., Riddez, L., Brismar, B., Strandberg, A., Hedenstierna, G. (1997) Haemodynamics during inhalation of a 50% nitrous oxide-in oxygen mixture with and without hypovolaemia. Acta Anaesthesiol Scand **41**: 485-491

[196] Moffitt, E., Gary, R. J.; Raymond, M. J., Matloff, J. M., Bussel, J. A. (1983) Nitrous oxide added to Halothane reduces coronary flow and myocardial oxygen consumption in patients with coronary disease. Can Anaesth Soc J **30**: 5-9

Obgleich beispielsweise *Cahalan und Kollegen*[197] in ihrer Untersuchung an 18 KHK-Patienten, die zur elektiven Bypass-Chirurgie anstanden, weder im 12-Kanal EKG noch im transösophagealen Echokardiogramm Hinweise auf eine myokardiale Ischämie unter Einfluss von Lachgas fanden, so schränken sie doch selbst eine Übertragung der Untersuchungsergebnisse ein. Zum einen handelte es sich um Patienten ohne Einschränkung der linksventrikulären Funktion, zum anderen fehlte der chirurgische Stimulus, da die Untersuchung vor Beginn der operativen Manipulationen durchgeführt wurde. Auch andere Autoren warnen vor einer unkritischen Übertragung ihrer scheinbar günstigen Daten und betonen die Bedeutung einer vorbestehenden medikamentösen Therapie mit Betablockern und Nitraten, deren Einfluss nicht in ihrer Gänze erfasst werden kann.[198]

Manche Autoren fanden keine negativen Effekte von Lachgas, wenn Herzfrequenz und Blutdruck konstant gehalten werden[199], oder wenn die Lachgasapplikation der Vertiefung der Narkose diente.[200] [201] Während ersteres unter den Bedingungen eines operativen

[197] Cahalan, M. K., Prakash, O., Rulf, E. N. R., Cahalan, M. T., Mayata, A. P. G., Lurz, F. C., Rosseel, P., Lachitjaran, E., Siphanto, K., Gussenhoven, E. J., Roelandt, J. R. T. C. (1987) Addition of nitrous oxide to Fentanyl anesthesia does not induce myocardial ischemia in patients with ischemic heart disease. Anesthesiology **67**: 952-59

[198] Slavik, J. R., Lamantia, K. R., Kopriva, Ch.J., Prokop, E., Ezekowitz, M. D., Barash, P. G. (1988) Does nitrous oxide cause regional wall motion abnormalities in patients with coronary artery disease? Anesth Analg **67**: 695-700

[199] Nathan, H. J. (1989) Control of hemodynamics prevents worsening of myocardial ischemia when nitrous oxide is administered to Isoflurane-anesthetized dogs. Anesthesiology **71**: 686-694

[200] Mitchell, M. M., Prakash, O., Rulf, E. N. R., van Daele, M. E. R. M., Cahalan, M. K., Roelandt, J. R. T. C. (1989) Nitrous oxide does not induce myocardial ischemia in patients with ischemic heart disease and poor ventricular function. Anesthesiology **71**: 526-534

Eingriffes nachvollziehbar kaum zu gewährleisten ist, stehen zur Vertiefung der Narkose gerade heute sicherlich andere Medikamente zur Verfügung.

Der scheinbaren Unbedenklichkeit von Lachgas widersprechen bereits zahlreiche Arbeiten aus den letzten 20 Jahren. So dominieren im Gegensatz zum gesunden Menschen die cardiodepressiven Effekte von Lachgas bei vorbestehender linksventrikulärer Funktionsstörung mit konsekutiv erhöhtem Sympathikotonus über die sympathomimetischen Wirkungen der Substanz. Unter einer Kombinationsanästhesie mit Isofluran scheint sich bei vorbestehender koronarer Herzerkrankung sogar eine Potenzierung der hämodynamischen Effekte von Isofluran mit Verschlechterung der Koronaraperfusion zu ergeben.[202]

Im Tierversuch ließ sich bei Hunden mit kritischer Koronarstenose nach Lachgaszufuhr zu einer opioidbetonten Narkose eine paradoxe postsystolische Verkürzung des linken Ventrikels reproduzieren, welche als Ausdruck einer perioperativen Ischämie gilt.[203]

[201] Kozmary, St. V., Lampe, G. H., Benefiel, D., Cahalan, M.K., Wauk, L. Z., Whitendale, P., Schiller, N. B., Eger II, E. I. (1990) No finding of increased myocardial ischemia during or after carotid endarterectomy under anesthesia with nitrous oxide. Anesth Analg **71**: 591-596

[202] Reiz, S. (1983) Nitrous oxide augments the systemic and coronary haemodynamic effects of Isoflurane in patients with ischaemic heart disease. Acta Anaesthesiol Scand **27**: 464-469

[203] Philbin, D. M., Föex, P., Drummond, G., Lowenstein, E., Ryder, W. A., Jones, L. A. (1985) Postsystolic shortening of canine left ventricle supplied by a stenotic coronary artery when nitrous oxide is added in the presence of narcotics. Anesthesiology **62**:166-174

Bereits an gesunden Hundeherzen bewirkt die Zufuhr von 60% Lachgas eine Vasokonstriktion epicardialer Arterien[204], so dass sich die Autoren dieser Studie sicher mit Recht über mögliche Schäden an entsprechend arteriosklerotisch vorgeschädigten Gefäßen Gedanken machen. Auch andere Autoren bestätigten die cardiodepressiven Effekte von Lachgas[205] und zeigten tierexperimentell, dass die nach Lachgaszufuhr entstandene kontraktile Dysfunktion in der ischämischen Zone häufig irreversibel war.[206] Selbst nach Reperfusion verhindert Lachgas die funktionelle Erholung des postischämischen Myokards und könnte auf diese Weise die Mortalität erhöhen.[207]

Der Mechanismus, mit welchem Lachgas das Koronarsystem beeinflusst, scheint durch einen Faktor vermittelt zu sein, der an das intakte Endothel gebunden ist.

Er ist reversibel und offenbar nicht spezies-spezifisch.[208] Nicht zuletzt scheint die negativ inotrope Wirkung zumindest teilweise

---

[204] Wilkowski, D. A. W., Sill, J. C. , Bonta, W., Owen, R., Bove, A. A. (1987) Nitrous oxide constricts epicardial coronary arteries without effect on coronary arterioles. Anesthesiology **66**: 659-665

[205] Pagel, P. S., Kampine, J. P., Schmelling, W.T., Warltier, D. C. (1990) Effects of nitrous oxide on myocardial contractility as evaluated by the preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumentated dogs. Anesthesiology **73**: 1148-1157

[206] Cason, B. A., Demas, K. A., Mazer, D., Gordon, H. J., Hicey, R. F. (1991) Effects of nitrous oxide on coronary pressure and regional contractile function in experimental myocardial ischemia. Anesth Analg **72**: 604-611

[207] Siker, D., Pagel, P.S., Pelc, L. R., Kampine, J. P., Schmeling, W. T., Warltier, D. C. (1992) Nitrous oxide impairs functional recovery of stunned myocardium in Barbiturate-anesthetized, acutely instrumented dogs. Anesth Analg **75**: 539-548

[208] Pettis, M. S., Witzeling, T. M., Sill, J. C., Hughes, J. M., Rorie, D. K., Blaise, G. A (1989) Nitrous oxide constricts coronary arteries in pigs via an endothelium dependant mechanism. Anesthesiology **71**: A533

über eine Inhibition des transsarcolemmalen Calciumeinstroms vermittelt zu werden.[209]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Lachgas sowohl sympathikusaktivierende als auch cardiodepressorische Wirkungen entfaltet, welche sich zum Teil antagonistisch verhalten und vom gesunden Patienten unter Narkosebedingungen in aller Regel ohne Probleme toleriert werden. Die negativ inotrope Wirkung von Lachgas demaskiert sich allerdings bei entsprechend vorbelasteten Patienten in Phasen erhöhter Sympathikusstimulation, z.B. bei chirurgischen Manipulationen oder bei bereits erhöhtem endogenen Sympathikotonus. Risikopatienten sind solche mit fixiertem Hypertonus, Linksherzinsuffizienz und ausgedehnter Vasosklerose, weshalb bei diesen daher auf die Substanz verzichtet werden sollte.[210]

Betrachtet man unter epidemiologischen Gesichtspunkten die heutige Klientel operativer Abteilungen, so kann man sicher davon ausgehen, dass diese Risikogruppen immer größere Anteile des Patientengutes stellen werden. Eine schwedische Untersuchung an gefäßchirurgischen Patienten konnte beispielsweise zeigen, dass der Gebrauch von Lachgas mit vermehrten perioperativen Ischämien und erhöhtem Bedarf an intravenösen Nitraten einherging.[211]

---

[209] Carton, E. G., Housmans, P. R. (1992) Role of transsarcolemmal Ca^2+ entry in the negative inotropic effect of nitrous oxide in isolated ferret myocardium. Anesth Analg **74**: 575-579

[210] Hohner, P., Reiz, S. (1994) Nitrous oxide and the cardiovascular system. Acta Anaesthesiol Scand **38**: 763-766

[211] Hohner, P., Backman, C., Diamond, G., Friedman, A., Häggmark, S., Johannson, G., Karp, K., Reiz, S. (1994) Anaesthesia for abdominal aortic surgery in patients with coronary artery disease, part II: effects of nitrous oxide on systemic and coronary haemodynamics, regional ventricular function and incidence of myocardial ischaemia. Acta Anaesthesiol Scand **38**: 793-804

11.3.4 Pulmonalkreislauf

Während Inhalationsanästhetika den systemischen wie den pulmonalarteriellen Widerstand in unterschiedlichem Maße senken, verhält sich Lachgas hier gegenläufig.

Bereits Anfang der Achtziger Jahre konnte gezeigt werden, dass es bei wachen Patienten mit Mitralstenose und vorbestehender pulmonalarterieller Hypertonie unter Spontanatmung bei Applikation von 50% Lachgas zu einer signifikanten Erhöhung des pulmonalarteriellen Widerstandes kommt, während systemischer Widerstand, Cardiac Index, Herzfrequenz und systolischer Blutdruck unverändert blieben.[212]

Schulte-Sasse et al. konnten 1982 in einer klinischen Studie demonstrieren, dass es unter Lachgas- Einfluss unabhängig vom angewandten Narkoseverfahren generell zu einer α-adrenerg vermittelten pulmonal-arteriellen Vasokonstriktion kommt, welche insbesondere bei Patienten mit vorbestehendem erhöhtem pulmonal-arteriellen Widerstand infolge Mitralstenose oder bei ausgeprägter KHK die rechtsventrikuläre Funktion weiter verschlechtert.[213]

Tierexperimentell wurde an isolierten Pulmonalarterienpräparaten nachgewiesen, dass es unter Stickoxidul zu einer vermehrten Freisetzung von Noradrenalin aus den Nervenendigungen in den präsynaptischen Spalt kommt, während die Substanz keinen Einfluss auf den Metabolismus oder den Uptake des Transmitters hat.[214]

---

[212] Hilgenberg, J. C., McCammon, R. L., Stoelting, R. (1980) Pulmonary and systemic vascular responses to nitrous oxide in patients with mitral stenosis and pulmonary hypertension. Anesth Analg **59**:323-326

[213] Schulte-Sasse, U., Hess, W., Tarnow, J. (1982) Pulmonary vascular responses to nitrous oxide in patients with normal and high pulmonary vascular resistance. Anesthesiology **57**: 9-13

[214] Rorie, D. K., Tyce, G. M., Sill, J. C. (1986) Increased Norepinephrine release from dog pulmonary artery caused by nitrous oxide. Anesth Analg **64**: 560-564

Der genaue Mechanismus, der dahintersteht ist wie immer unklar, aber reproduzierbar.

So belegte eine Studie an gesunden Freiwilligen, dass der pulmonalarterielle Widerstand (echocardiographisch gemessen) unter einer Narkose allein mit Sevofluran(INN) stärker abfällt als in der Kontrollgruppe, welche zusätzlich 60% Lachgas erhielt.[215]

[215] Malan, P. T., DiNardo, J. A., Isner, R. J., Frink, Jr. E. J., Goldberg, M., Fenster, P. E., Brown, E. A., Depa, R., Hammond, L. C., Mata, H. (1995) Cardiovascular effects of Sevoflurane compared with those of Isoflurane in volunteers. Anesthesiology **83**: 918-928

12 Kontraindikationen

Die relativen und absoluten Kontraindikationen für den Einsatz von Lachgas werden in den meisten Lehrbüchern nicht streng getrennt. Sie ergeben sich ansonsten teilweise bereits aus den genannten physikalischen Effekten.

Aufgrund der raschen Diffusion in gasgefüllte Räume mit möglicher Darmdistension verbietet sich der Einsatz bei Ileus bzw. langdauernden darmchirurgischen Eingriffen, kongenitaler Zwerchfellhernie und Omphalocelenverschluss. Aber auch laparoskopische Operationsverfahren stellen eine zumindest relative Kontraindikation aufgrund der wenigstens theoretisch denkbaren Entstehung explosibler Gasgemische dar. Falls man dennoch glaubt, nicht auf Lachgas verzichten zu können, gehen die Empfehlungen mit Blick auf Darmdistension und entzündbare Gasgemische dahin, die inspiratorische Konzentration auf maximal 50% zu begrenzen.

Weitere Kontraindikationen sind Pneumothorax, Eingriffe mit „Eine- Lunge“- Beatmung wegen möglicher Hypoxie, Schädel-Hirn-Tauma bzw. Pneumenzephalon. Neurochirurgische Eingriffe, insbesondere solche, die in sitzender Position ausgeführt werden, bergen bei der Eröffnung großer Gefäße die Gefahr der Luftembolie in sich, welche durch Lachgas in ihren fatalen Wirkungen noch verstärkt wird.[216]

---

[216] Lam, A. M. (1998) Management of positioning of the neurosurgical patient. Eur J Anaesthesiol ; **15**: 27-28 (Suppl 17)

Gleiches gilt für die Kardiochirurgie, da Lachgas nicht nur im Tierversuch die Luftembolie vergrößert und die deletären Folgen wie Ischämien und Arrhythmien verschlimmert.[217] Abgesehen von der Gefahr der Luftembolie kommt es durch das Ab- und Aufklemmen während herzchirurgischer Eingriffe zu unvermeidlichen Reperfusionsschäden, welche in ihren Auswirkungen durch Lachgas verstärkt werden.[218]

Auch die Glaskörperchirurgie wird wegen möglicher Lufteinschlüsse vielfach als Kontraindikation genannt. Eingriffe am Mittelohr bzw. bekannte Tubenfunktionsstörung vervollständigen diese Liste wegen möglicher Perforationen des Trommelfells. Neu aufzunehmen in diese Liste wäre auch die Anästhesie im Säuglingsalter, unterstellt man, dass die entsprechenden zentralen Strukturen, die zur analgetischen Lachgaswirkung notwendig sind, in dieser Phase noch nicht ausgereift sind.

Betrachtet man zusätzlich die möglichen toxischen Effekte von Lachgas, auf die im Folgenden noch eingegangen werden soll, weitet sich die Anwendungsbeschränkung aus auf Vitamin B_{12}-Mangelzustände (z.B. Patienten im Zustand nach Gastrektomie, strenger Vegetarismus, Alkoholismus) und Erkrankungen, die mit herabgesetzter Immunlage einhergehen.

---

[217] Tuman, K. J., McCarthy, R. J., Spiess, B. D., Overfield, D. M., Ivankovich, A. D. (1987) Effects of nitrous oxide on coronary perfusion after coronary air embolism. Anesthesiology **67**: 952-959

[218] Colson, P., Galy, A., Grolleau, D., Séguin, J., Saussine, M., Cuchet, D., Chaptal, P. A., Rocquefeuil, B. (1992) Myocardial depressant effect of nitrous oxide after coronary bypass graft surgery. Br J Anaesth **68**: 420-421

Ganz anders sieht jedoch der klinische Alltag aus:

Da Lachgas üblicherweise zum liebgewordenen Bestandteil des Anästhesieregimes geworden ist und daher eher entsprechend unkritisch angewandt wird („*das haben wir doch schon immer so gemacht*“), treten hier häufig genug die Begleiterkrankungen des Patienten in den Hintergrund. Insbesondere Mittelohrpathologien, Herzerkrankungen in nichtkardioanästhesiologischen Bereichen sowie latente aber auch manifeste Vitamin B-Mangelzustände finden häufig wenig Beachtung. Bislang gibt es in den üblichen Fragebögen, welche zur Prämedikation verwandt werden, keine Fragen nach besonderen Ernährungsgewohnheiten (Veganer). Und wie sonst erklärt sich der unkritische Einsatz bei Kindern, auch wenn bekannt ist, dass sie rezidivierende Otitiden durchgemacht haben? Gerade bei Kindern wird Lachgas gern unter dem Aspekt der Analgesie eingesetzt, weil die Pharmakokinetik von Opioiden im Kindesalter schwer vorhersehbar ist und diese daher nur sparsam verwendet werden.

Auch ist dem einzelnen Anwender sicher die Mitwirkung von Lachgas bei der Entstehung von PONV zu wenig bewusst: Statt bei entsprechenden Risikogruppen und -eingriffen ganz auf Lachgas zu verzichten, werden Prophylaxen appliziert. Dabei wäre es mit Blick auf die multifaktorielle Genese von PONV und die individuellen Risikofaktoren des Patienten sicher adäquater, primär im Sinne einer Risikominimierung die als Kofaktor identifizierten Substanzen zu meiden.

13 Zwischenfälle

Spricht man mit älteren Kollegen, die noch vor der Ära von Gerätenormen und ubiquitärem Monitoring mit ihrer anästhesiologischen Laufbahn begonnen haben, so kann sich sicherlich mancher an einen schweren Zwischenfall im Zusammenhang mit Lachgas erinnern. Der überwiegende Teil der Zwischenfälle bei Lachgaseinsatz resultierte dabei aus Gerätedefekten bzw. technischen Fehlern, die zur Beatmung des Patienten mit hypoxischen Gasgemischen mit konsekutiver Hypoxämie führten, was dann wiederum zu spät erkannt oder fehlgedeutet wurde.

Obwohl bereits aus den Sechziger Jahren Fallberichte über schwere Komplikationen mit zerebralen Hypoxieschäden und Todesfällen vorliegen und Anästhesisten frühzeitig nach Möglichkeiten zur besseren Überwachung suchten, hinkten die technischen Entwicklungen den Sicherheitsforderungen weit hinterher. Inzwischen sind entsprechende Normen durch technische Verordnungen (in Deutschland DIN 13252 und EN 740 wie in allen Ländern der EU) sowie entsprechende Empfehlungen der Standesorganisationen vorgegeben.

1980 wurde das Sauerstoffmangelsignal als Pflichtmonitoring an Narkosebeatmungsgeräten eingeführt. Erst mit Einführung des CICERO®- Narkosearbeitsplatzes (Firma DRÄGER, Lübeck) stand jedoch eine exakte Druckluftdosierung im *low-flow-* Betrieb zur Verfügung. Seit Einführung der Pulsoxymetrie und der kontinuierlichen Atemgasanalyse, welche 1995 in die Richtlinien zur Qualitätssicherung in der Anästhesiologie von DGAI und BDA aufgenommen wurden, beruhen intraoperative Hypoxien zumindest sicher seltener auf technischen Mängeln.

Mögliche Komplikationen birgt jedoch die Anpassung der Farbkodierung an die amerikanische Norm (nach der neuen ISO 32) wonach Lachgas jetzt in blauen Flaschen abgegeben wird. Blau war bisher die Farbkodierung für Sauerstoff.

14 Toxische Effekte: Knochenmarkschäden und Neurotoxizität

Prinzipiell muss man hier unterscheiden zwischen einer kurzzeitigen Exposition mit hohen Dosen, wie sie für einen Patienten typisch ist, und der langfristigen Exposition mit niedrigen Stoffkonzentrationen, wie sie im Rahmen einer Arbeitsplatzkontamination gefunden wird. Letzteres ist insbesondere für den Arbeitsschutz von Bedeutung.

Unter dem Titel „*Treatment of tetanus: Severe bone-marrow-depression after prolonged nitrous-oxide-anaesthesia*“ veröffentlichten *Lassen et al.* 1956 in *Lancet* [219] ihre Beobachtungen über ausgeprägte megaloblastäre Veränderungen nach mehrtägiger Lachgasexposition. Grundlage war der Fall eines 15 jährigen Jungen, der wegen einer schweren Tetanuserkrankung nach dem damals gültigen Regime therapiert wurde: Nach Tracheotomie und Curarisierung, Sedierung mit Chloralhydrat und Thiopental erfolgte die Beatmung mit einem Lachgas-Sauerstoff-Gemisch.

Der Jugendliche verstarb Tage nach Sistieren der Tetanussymptomatik unter dem Bild einer schweren Sepsis mit Neutropenie an den Folgen einer Myokarditis. In weiteren 5 Fällen zeigten sich ebenfalls schwere hämatologische Veränderungen, die auf die Langzeitexposition mit Lachgas zurückzuführen waren. Um die toxische Wirkung von Lachgas genauer zu eruieren und dem Mechanismus auf den Grund zu gehen, folgten eine Reihe tierexperimenteller Arbeiten mit ähnlichen Ergebnissen.

---

[219] Lassen, H. C. A., Henriksen, E., Kristensen, H. S. (1956) Treatment of Tetanus. Severe bone marrow depression after prolonged nitrous oxide anaesthesia. Lancet **270**: 527-530

Untersuchungen an Ratten zeigten nach histologischer Aufarbeitung von Knochenmarkschnitten und Vergleich mit den lymphatischen Reihen, dass die Granulopoese stärker betroffen war als die Lymphopoese.[220]

Eine weitere Untersuchung an Ratten, welche mit unterschiedlichen Konzentrationen an Lachgas exponiert wurden, zeigten keine wesentlichen Unterschiede, was die Ausprägung der Leukopenierate betraf, diese erschien im wesentlichen dosisunabhängig. Auffallend war jedoch, dass solche Tiere, die zusätzlich durch ein Trauma kompromittiert wurden, eine ausgeprägtere Knochenmarkdepression aufwiesen als die Kontrollgruppe.[221] Da Nagetiere und Menschen ganz ähnliche Reaktionen auf der Ebene der Blutbildung zeigen, schloss der Autor, dass insbesondere Patienten nach Trauma besonders sensibel auf Lachgas reagieren und daher der Substanz nicht zu lange ausgesetzt sein sollten.

Als Ursache der Knochenmarkdepression konnte später durch *Amess* [222] eine DNA-Synthesestörung nachgewiesen werden, die auf der Kobalt-Oxidation des Vitamin B_{12} beruht.

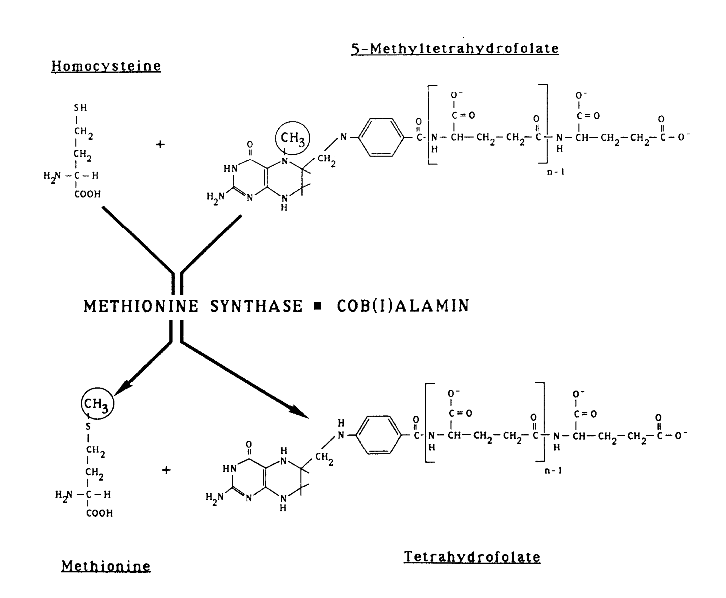
Cobalamin dient als Cofaktor zweier wichtiger Enzyme, von denen in diesem Zusammenhang die Methioninsynthetase das bedeutendere ist. Dieses Enzym methyliert Homocystein zu Methionin. Die Reaktion ist gekoppelt an die Konversion von 5-Methyl-Tetra-Hydrofolat zu Tetrahydrofolat, wobei die prosthetische Methyl-Gruppe von Methylcobalamin an Homocystein weitergegeben wird unter Bildung des instabilen Cob(I)alamin.

[220] Green, C. D., Eastwood, D. W. (1963) Effects of nitrous oxide inhalation on hemopoesis in rats. Anesthesiology **24**: 341-345

[221] Parbrook, G. D. (1967) Leucopenic effects of prolonged nitrous oxide treatment. Brit J Anaesth **39**: 119-127

[222] Amess, J. A. L., Burman, J. F.,Rees, G. M., Nancekievill, D. C., Mollin, D. L. (1978) Megaloblastic haemopoesis in patients receiving nitrous oxide. Lancet **2**: 339-342

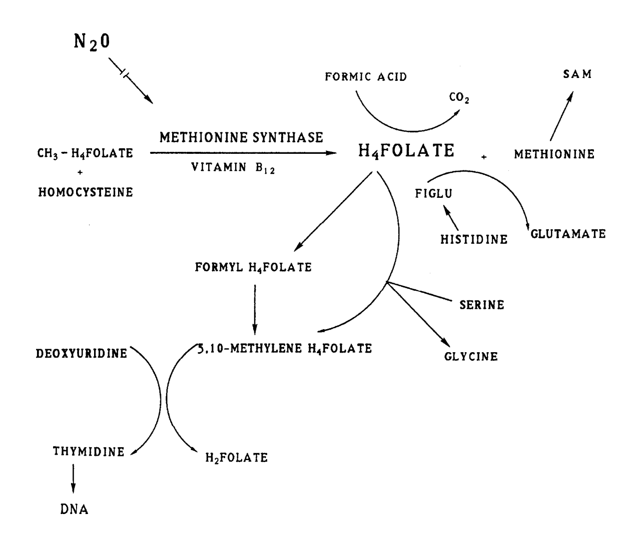
Diese irreversible Hemmung der Methioninsynthetase bewirkt einen Mangel an Methionin und Tetrahydrofolsäure. Damit wird der Folsäuremetabolismus gestört und die Bildung von Thymidin behindert, welches seinerseits essentiell für die DNA-Synthese ist. Zudem kommt es durch den Methioninmangel zu einer gestörten Synthese von Cholin bzw. cholinhaltigen Phospholipiden mit entsprechender Auswirkung auf die Zellwandsynthese.



***Grafik 3**: Funktion von Cobalamin als Co-Enzym der Methionin- Synthase (siehe Text), aus: Rice/Fish (Hrsg.): Anesthetic Toxicity, 1. Auflage, 1994, Seite 138, Raven Press Verlag*

Das Knochenmark ist aufgrund des hohen Turnover in den Zellkernen besonders von diesen Synthesestörungen betroffen. Es entstehen typische megaloblastäre Veränderungen mit konsekutiver Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie im peripheren Blut.

Doch nicht allein die Langzeitexposition mit Lachgas schien zu diesen Effekten zu führen, sondern auch intermittierende kurzzeitige Kontakte. *Nunn und Kollegen* [223] schilderten den Kasus eines 33-jährigen Mannes, der als Analgesie zur Physiotherapie über 24 Tage jeweils drei mal täglich für 15-20 Minuten mit Entonox analgesiert wurde und hierunter eine analoge Knochenmarkshistologie entwickelte. Ihre Empfehlungen gingen dahin, Lachgas auch bei intermittierendem Gebrauch in solchen Fällen nur unter entsprechendem hämatologischen Monitoring anzuwenden.



***Grafik 4**: Inaktivierung der Methionin- Synthase durch Lachgas und Folgen für den Metabolismus aus: Rice/Fish (Hrsg.): Anesthetic Toxicity, 1. Auflage, 1994, Seite 142, Raven Press Verlag*

[223] Nunn, J. F., Sharer, N. M., Gorchein, A., Jones, J. A., Wickramasinghe, S.N. (1982) Megaloblastic haemopoesis after multiple short-term exposure to nitrous oxide. Lancet **1**: 1379-1381

Dass akute megaloblastäre Knochenmarksveränderungen bei Intensivpatienten häufiger auftreten, weil es durch Infektionen, Fieber, ausgedehnte Gewebstraumen etc. zu einem Folsäuremangel kommen kann, ist bekannt. Nachweisbar ist diese Störung jedoch nicht allein im Knochenmark, sondern bereits durch einen pathologischen dU (=Desoxyuridin)-Suppressionstest.[224] Dieser Test misst die Fähigkeit von Knochenmarkzellen Desoxyuridin in Desoxythymidin zu konvertieren, welches anschließend in die DNA eingebaut wird. Er korreliert in seiner Abweichung mit der Dauer der Lachgasexposition.

Für diesen Test werden Knochenmarkzellen kurzzeitig in vitro unter Anwesenheit von ^{3}H-Thymidin und Desoxyuridin, einem Vorläufer von Thymidin, zusammen mit Cyanocobalamin oder Pteroylglutaminsäure kultiviert. Normale Zellen sind in der Lage, ihren Bedarf an Thymidin über die Konversion von Desoxyuridin zu Desoxythymidin zu steuern. Bei Vitamin B_{12}- oder Folsäuremangel oder unter Bedingungen, welche den Metabolismus dieser Vitamine beeinträchtigen, kommt es zu einer unzureichenden Nutzung von Desoxyuridin. In solchen Fällen wird vermehrt das gleichzeitig anwesende radioaktiv markierte ^{3}H-Thymidin eingebaut. Unter normalen Bedingungen und bei gesundem Knochenmark wird weniger als 10% des radioaktiv markierten Thymidin- Vorläufers genutzt.

Zwar gibt es auch Untersuchungen, die einen synergistischen Effekt von Lachgas und Sepsis auf das Knochenmark mit Bildung von Megaloblasten bei Kurzzeitexposition nicht direkt bestätigen können, doch warnen die Autoren trotzdem vor dessen Gebrauch bei

[224] Amos, R. J., Amess, J. A. L., Hinds, C. J., Mollin, D. L. (1982) Incidence and pathogenesis of acute megaloblastic bone marrow change in patients receiving intensive care. Lancet **2**: 835-839

dieser Patientenpopulation.[225] Mit Blick auf einen gefundenen pathologischen. Desoxyuridin- Suppressionstest zeigt sich zumindest eine relevante DNA-Synthesestörung.

Die Effekte von Lachgas auf die Blutbildung spiegeln sich wider in einer erhöhten Zahl von hypersegmentierten Neutrophilen im peripheren Blutbild als Ausdruck einer toxischen Granulation; Knochenmarkschnitte zeigen einen Wechsel zu megaloblastären Formen. Nach einer Woche werden diese wieder zunehmend durch Normoblasten ersetzt, welche allerdings Merkmale der Dyserythropoese u.a. mit Dysplasien aufweisen. Der dU- Suppressionstest verläuft ähnlich wie bei Vitamin-B_{12}-Mangel, während sich serologisch ein Anstieg der Folsäure und ein Abfall des Methionin- Levels nachweisen lassen.[226]

Viele Autoren untersuchten den Einfluss von Lachgas auf die Methioninsyntheseaktivität im Tierversuch und beim Menschen.

---

[225] van Achterbergh, S. M., Vortser, B. J., Heyns, A. D. P. (1990) The effect of sepsis and short- term exposure to nitrous oxide on the bone marrow and the metabolism of vitamin B_{12} and folate. SAMJ **78**: 260-263

[226] Skacel, P. O., Hewlett, A. M., Lewis, J. D., Lumb, M. Nunn, J. F., Chanarin, I. (1983) Studies on the haemopoetic toxicity of nitrous oxide in man. Br J Haematol, **53**: 189-200

Dabei zeigte sich eine zeitliche Abhängigkeit[227] der Aktivitätsminderung bzw. Dosisabhängigkeit[228], organabhängige Unterschiede in der Kompensation des Methioninbedarfs[229] [230] sowie erhebliche interindividuelle[231] und speziesspezifische Differenzen[232] [233] bei der Enzymhemmung.

Wie bereits erwähnt, ist Lachgas als „Entonox“ im angloamerikanischen Sprachraum, aber auch in Skandinavien, weit verbreitet und wird unter der Geburt als Analgetikum gerne verwandt. Immerhin zeigt sich auch in Fällen, in welchen Mütter unter der Geburt Lachgas erhielten, sei es zur Analgesie oder im Rahmen einer Sectio caesarea, eine Verminderung der plazentaren Methioninsynthetase. Dieser Effekt ist zwar geringer ausgeprägt als beim analogen Le-

[227] Sharer, N. M., Nunn, J. F., Royston, J. P., Chanarin, I. (1983) Effects of chronic exposure on methionine synthetase activity. Br J Anaesth **55**: 693-701

[228] Koblin, D. D., Waskell, L., Watson, J. E., Stokstad, E. L. R., Eger II, E. I. (1982) Nitrous oxide inactivates methionine synthetase in human liver. Anesth Analg **61**: 75-78

[229] Lumb, M., Sharer, N., Deacon, R., Jennings, P., Purkiss, P., Perry, J., Chanarin, I. (1983) Effects of nitrous oxide induced inactivation of cobalamin on methionine and *S*-adenosylmethionin metabolism in the rat. Biochim Biophys Acta **756**: 354-359

[230] Deacon, R., Lumb, M., Perry, J., Chanarin, I., Minty, B., Halsey, M., Nunn, J. (1980) Inactivation of methionine synthase by nitrous oxide. Eur J Biochem **104**: 419-422

[231] Baden, J. M., Serra, M., Mazze, R. I. (1984) Inhibition of fetal methionine synthase by nitrous oxide. Br J Anaesth **56**: 523-526

[232] Landon, M. J., Toothill, V. J. (1986) Effect of nitrous oxide on placental methionine synthase activity. Br J Anaesth **58**: 524-527

[233] Royston, B. R., Nunn, J. F., Weinbren, H. K., Royston, D., Cormack, R. S. (1988) Rate of inactivation of human and rodent hepatic methionine synthase by nitrous oxide. Anesthesiology **68**: 213-216

berenzym, aber erscheint direkt abhängig vom mütterlichen Vitamin-B_{12}-Status.[234]

Insgesamt fällt die Hemmung ausgeprägter aus in solchen Fällen, in denen bereits ein mütterlicher Vitaminmangel besteht. Auch scheinen organspezifische Unterschiede zu existieren, was die Empfindlichkeit des Leberenzyms und des plazentaren Analogons betrifft. Offensichtlich spielt hier auch der Umsatz der Enzyme eine Rolle, die Halbwertszeit des Leberenzyms ist ungleich kürzer als die seines plazentaren Analogons. Leider fehlen in dieser Studie die Daten der entsprechenden Säuglinge.

Da man auf Lachgas nicht verzichten wollte oder konnte, wurden mögliche protektive Mechanismen gegen seinen toxischen Einfluss gesucht. Einen Ansatzpunkt im Tierversuch stellt die prophylaktische Gabe von Dimethylthiourea (DMTU), einem potenten Hydroxyl-Radikalen-Fänger, dar, welcher die Reaktion von Stickoxidul mit Cobalamin verhindert.[235] Wie bereits erwähnt, wird die Inaktivierung von Vitamin B_{12} über die Bildung eines Hydroxylradikals vermittelt; diese Tatsache könnte auch die organ- und speziesspezifischen Unterschiede in der Enzymhemmung erklären, da der Gehalt der Gewebe an Radikalenfängern stark differiert.

In einer klinischen Studie am Menschen ließ sich zeigen, dass die präoperative Gabe von Methionin zwar nicht die Inaktivierung der Methioninsynthetase, hier exemplarisch an Lymphozyten untersucht, verhinderte, dass aber die Erholung des Enzyms schneller eintrat.[236]

---

[234] Landon, M. J., Creagh-Barry, P., McArthur, S., Charlett, A. (1992) Influence of vitamine B_{12} status on the inactivitation of the methionine synthase by nitrous oxide. Br J Anaesth **69**: 81-86

[235] Koblin, D. D., Tomerson, B. W. (1990) Dimetylthiourea, a hydroxyl radical scavenger, impedes the inactivation of methionin synthase by nitrous oxide in mice. Br J Anaesth **64**: 214-223

[236] Christensen, B., Guttormsen,A. B., Schneede, J., Riedel, B., Refsum, H., Svardal,A., Ueland, P. M. (1994) Preoperative methionine loading enhances

Cobalamin ist unter anderem auch Co-Faktor der Metyhl-Malonyl-Co-A-Mutase, welches die Umwandlung von L-Methyl-Malonyl-CoA zu Succinyl-CoA katalysiert. Letzteres ist ein Zwischenprodukt des Zitratzyklus und wird über den Pyruvatweg zu Acetyl-CoA umgewandelt. Fehlt der Cofaktor Adenosyl-Cobalamin, kommt es zur Synthese unphysiologischer Fettsäuren, welche vermehrt in Zellwände eingebaut werden, und damit ebenfalls zur Störung der Zellteilung.[237] Die Autoren dieser Arbeit fragen sich sogar abschließend, ob bei der nachgewiesenen Hemmung der beiden Enzyme der Einsatz von Lachgas bei bestimmten Eingriffen wie Transplantationen überhaupt gerechtfertigt werden kann. Hierzu gibt es jedoch kaum entsprechende Untersuchungen.

Eine Untersuchung an 75 Empfängern von autologen Knochenmarkspenden, die unter lachgashaltiger bzw. -freier Narkose entnommen worden waren, konnte keinen Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zum Angehen der Zellen finden.[238] [239]

Eine weitere Arbeit, bei der die autologen Knochenmarkzellen von 26 Patienten mit Non- Hodgkin- Lymphomen nach Narkose mit bzw. ohne Lachgas untersucht wurden, konnte ebenfalls keine Unterschiede in der Lebensfähigkeit der Zellen nachweisen.[240]

---

restoration of the cobalamin-dependent enzyme methionine synthase after nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology **80**: 1046-1056

[237] Kondo, H., Osborne, M. L., Kolhouse, J. F., Binder, M. J., Prodell, E. R., Utley, C. S. (1981) Nitrous oxide has multiple deleterious effects on cobalamin metabolism and causes decreases in activities of both mammalian cobalamin-dependent enzymes in rats. J Clin Invest **67**: 1270-1283

[238] Fausel, D., Ryckman, J. V., Schubert, A., Bolwell, B., Green, R. (1992) The influence of nitrous oxide on time of bone marrow engraftment. Anesthesiology **77**: A1073

[239] Lederhaas, G., Brock-Utne, J. G., Negrin, R. S., Riley, E., Brodsky, J. B. (1995) Is nitrous oxide safe for bone marrow harvest? Anesth Analg **80**: 770-772

[240] Lederhas, G., Negrin, R., Brodsky, J. B., Brock-Utne, J. G. (1992) Safety of nitrous oxide for bone marrow harvests. Anesthesiology **77**: A 1074

Eine Studie an nur 5 Knochenmarksspendern, die zur Gewebeentnahme jeweils eine Narkose mit Lachgas erhielten, bestätigte eine vorübergehende leichte Beeinträchtigung der DNA-Syntheseleistung der Knochenmarkzellen; diese war jedoch nach 2 Tagen Kryokonservierung reversibel.[241] Allerdings ist nach wie vor unklar, ob und welche Auswirkungen dieser Defekt beim Empfänger der Knochenmarkspende hat. Insbesondere bei autologen Transplantaten ist der Empfänger häufig genug schon durch seine Grundkrankheit und vorangegangene Chemotherapien kompromittiert, was eine Vorhersage der Wirkung erschwert.

Übereinstimmend kommen die drei zitierten Autoren zu dem Schluss, dass Lachgas, obwohl theoretisch aufgrund seiner toxischen Eigenschaften kontraindiziert, in praxi mangels des Beweises schwerwiegender Konsequenzen in solchen Fällen nicht prinzipiell abzulehnen ist.

Vereinzelt wurden deutliche synergistische Effekte auf Knochenmarkzellen beschrieben, wenn Lachgas und Folsäureantagonisten wie Methotrexat, die in vielen Chemotherapieregimen vertreten sind, in zeitlichem Zusammenhang appliziert wurden (hier: adjuvante Chemotherapie und Narkose bei Tumorpatienten).[242] Allerdings wurde dieser Forschungsansatz, eine unerwünschte Wirkung noch in eine therapeutische umzumünzen, offenbar nicht weiterverfolgt.

Eine wenig beachtete Konsequenz der metabolischen Effekte von Lachgas ist der durch Hemmung der Methioninsynthetase erzeugte

---

[241] Carmel, R., Rabinowitz, A. P., Mazumder, A. (1993) Metabolic evidence of cobalamin deficiency in bone marrow cells harvested for transplantation from donors given nitrous oxide. Eur J Haematol **50**: 228-233

[242] Kano, Y., Sakamotom S,, Sakurayam K,, Kubotam T,, Hidam K,, Sudam K,, Takakum F. (1981) Effect of nitrous oxide on human bone marrow cells and its synergistic effect with methionine and methotrexate on functional folate deficiency. Cancer Research **41**: 4698-4701

Anstieg des plasmatischen Homocysteinspiegels.[243] Längerfristige Erhöhungen gelten als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, während bei einer kurzzeitigen Anhebung des Spiegels eine Steigerung der Gerinnung beobachtet wurde. Die klinische Bedeutung dieses Befundes im Zusammenhang mit Lachgasnarkosen ist jedoch unklar.

Allerdings scheint eine neuere Arbeit doch gewisse Hinweise darauf zu geben, dass diese erhöhten Homocysteinspiegel bei entsprechenden Risikopatienten (hier solche zur Carotis- Chirurgie) mit einem erhöhten Risiko für postoperative Ischämien einhergehen, insbesondere solche von mehr als 30 Minuten Dauer.[244] Allerdings zeigten sich diese stummen Ischämien nur in der kontinuierlichen Überwachung mittels EKG und ST-Analyse.

Wie wenig klinische Konsequenzen aus den verschiedenen Arbeiten gezogen wurden, zeigen verschiedene Leit- und Übersichtsartikel: Obwohl eindeutig negative biochemische Effekte von Lachgas identifiziert wurden, scheint die klinische Routine keine nennenswerten Schäden zu produzieren.

So kommt *J.F. Nunn* trotzdem 1987 zu dem Ergebnis:

„*If nitrous oxide were to be introduced as a new drug, the metabolic effects outlined above would raise grave doubts about its acceptability.*"[245]

---

[243] Badner, N. H., Drader, K., Freeman, D., Spence, J. D. (1998) The use of intraoperative nitrous oxide leads to postoperative increases in plasma homocysteine. Anesth Analg **87**: 711-713

[244] Badner, N. H., Beattie, W. S, Freeman, D., Spence, J. D. (2000) Nitrous oxide-induced increased homocysteine concentrations are associated with increased postoperative myocardial ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy. Anesth Analg **91**: 1073-1079

[245] Nunn, J. F (1987) Clinical aspects of the interaction between nitrous oxide and vitamin B_{12}. Br J Anaesth **59**: 3-13

Und skandinavische Kollegen betiteln ihren Artikel gar:

"*Risus sardonicus and laughing gas- when nitrous oxide lost its innocence*."[246]

Selbst Autoren, die keine statistisch signifikanten Veränderungen im peripheren Blut bei chirurgischen Patienten nach Narkose mit Lachgassupplementierung feststellen konnten, wollen nicht völlig ausschließen, dass für Patienten mit Vitamin B_{12}- oder Folsäuremangel negative Folgen auftreten könnten.[247] Immerhin wird von der Verwendung von Lachgas zur Anästhesie bei Patienten mit schweren neutropenischen Erkrankungen abgeraten, weil eine zusätzliche Beeinträchtigung des Knochenmarks unter diesen Voraussetzungen nicht auszuschließen ist.[248]

Ein völlig anderer toxischer Effekt des Lachgases, der üblicherweise nach langer Expositionsdauer auftritt, betrifft das Auftreten neurologischer Schäden. In der Zeit von 1986 bis 1996 wurden allein 10 Fälle von akuter funikulärer Myelose nach lediglich kurzen Lachgasexposition von 1 bis 3,5 Stunden Dauer veröffentlicht.[249] [250] [251] [252] [253]

[246] Kristensen, H. H., Berthelsen, P. G. (1994) Risus sardonicus and laughing gas- when nitrous oxide lost it's innocence. Acta Anaesthesiol Scand **38**: 751-752

[247] Waldmann, F., Koblin, D. D., Lampe, G. H., Wauk ,L. Z., Eger II, E. I. (1990) Haematological effects of nitrous oxide in surgical patients. Anesth Analg **71**: 618-624

[248] Fiege ,M., Wappler, F., Pothmann, W. (1998) Gefährdung von Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie durch Lachgasexposition. Anästhesiol Intensivmed **39**: 347-350

[249] Flippo, T. S., Holder, W. D. (1993) Neurologic degeneration associated with nitrous oxide anesthesia in patients with Vitamin B_{12} deficiency. Arch Surg **128**: 1391-1395

[250] Hadzic, A., Glab, K., Sanborn, K. V., Thys, D. M. (1995) Severe neurologic deficit after nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology **83**: 863-866

Ein relativ aktueller Fallbericht stammt aus 1999 und beschreibt das Schicksal eines Jungen mit Phenylketonurie, der eine Woche nach einer Allgemeinnarkose mit Lachgas zur Tympanoplastik (per se bereits eine Kontraindikation) die typischen Symptome einer funikulären Myelose entwickelte, was aber zunächst verkannt und seiner Grunderkrankung zugeschrieben wurde.[254] Vitamin B_{12}-Mangelzustände sind aufgrund der diätetischen Beschränkungen bei Phenylketonurie relativ häufig.

Die funikuläre Myelose ist ein langsam progredientes Krankheitsbild, dem ein chronischer B_{12}-Mangel zugrunde liegt. Üblicherweise manifestiert sich die funikuläre Spinalerkrankung nach dem 45. Lebensjahr, vor allem bei perniziöser Anämie, Alkoholismus, Zustand nach Gastrektomie oder Ileumresektion, bei strengem Vegetarismus (Veganer) und bei Parasitenbefall mit dem Fischbandwurm (*Diphyllobothrium latum*). In etwa der Hälfte der Fälle manifestiert sie sich jedoch erst nach dem Auftreten einer typischen makrocytären Anämie mit Gangunsicherheit, ataktischen Bewegungsabläufen und Spastik. Die neurophysiologischen Untersuchungen zeigen die für spinale Demyelinisierungsprozesse pathognomonischen Befunde. Allerdings kann der neurologische Prozess auch vor den Blutbildveränderungen auftreten.

Es handelt sich bei dieser Erkrankung um einen Entmarkungsprozess im Bereich der Hinter- und Seitenstränge, die von der Pyrami-

---

[251] McMorrow, A. M., Adams, R. J., Rubenstein, M. N. (1995) Combined system disease after nitrous oxide anesthesia: a case report. Neurology **45**: 1224-1225

[252] Pema, P. J., Horak, H. A., Wyatt, R. H. (1998) Myelopathy caused by nitrous oxide toxicity. Am J Neuroradiol **19**: 894-896

[253] Takács, J. (1996) N_2O- induzierte akute funikuläre Myelose bei latentem Vitamin B_{12}-Mangel. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther **31**: 525-528

[254] Lee, P., Smith, I., Piesowicz, A., Brenton, D. (1999) Spastic paresis after anaesthesia. Lancet **353**: 554

denbahnkreuzung bis ins Thorakalmark reicht.[255] Die Therapie besteht in einer hochdosierten parenteralen Gabe von Vitamin B_{12}, eine *Restitutio ad integrum* wird damit jedoch nicht immer erreicht. Da die Erkrankung wegen der großen Speicher von Vitamin B_{12} in der Leber in aller Regel erst bei langdauernder Vitamindepletion zum Ausbruch kommt und normalerweise nur langsam voranschreitet, sind die rasch progredienten Verläufe offenbar durch Lachgas getriggert.

Takács [253] beschrieb 1996 zwei Fälle von akuter funikulärer Myelose nach kurzdauernder Lachgasexposition (1,5 bzw. 2 Stunden Narkosedauer). In beiden Fällen bestand ein chronischer Vitamin B_{12}-Mangel, einmal auf dem Boden einer chronischen Gastritis, zum anderen verursacht durch einen langjährigen strengen Vegetarismus. Retrospektiv fand sich in der präoperativen Labordiagnostik in beiden Fällen eine allenfalls diskrete Anämie mit grenzwertigem MCV, Befunde welche kaum Grund zu weiterer Abklärung gegeben hätten. In beiden Fällen war die Lachgasexposition kürzer als die in der Literatur genannte Frist von 6 Stunden, welche als kritisch gilt.

Die Wahrscheinlichkeit eines Vitamin B_{12}-Mangels wird in Mitteleuropa mit 0,1-0,2% angegeben, steigt jedoch bei Patienten über 60 Jahren auf über 10% an. Betrachtet man die zunehmende Zahl an Narkosen in dieser Altersgruppe und die lange Latenzzeit (2,5 bis 8 Wochen sind beschrieben) von der „Triggerung“ bis zum Auftreten des Krankheitsbildes, so könnte die Dunkelziffer der lachgasinduzierten funikulären Myelosen höher sein als bisher bekannt.

Diese Fälle bedenkend, sollte man als Anästhesist auch den Lebensgewohnheiten mehr Beachtung schenken als bislang womöglich geschehen. Der Fall der Veganerin mit funikulärer Myelose nach Lachgasnarkose lässt aufhorchen.

---

[255] Masuhr, K. F. (1989) Funikuläre Myelose in: Neurologie, Duale Reihe, 1. Auflage Hippokrates Verlag, Stuttgart

Ob in solchen Fällen eine prophylaktische Vitamin B_{12}-Gabe präoperativ oder eine ausgiebigere Diagnostik durchführbar oder sinnvoll sind, wie von manchen Autoren empfohlen,[256] bleibt zu diskutieren. Auch hier scheint ähnlich wie bei PONV zu gelten: weniger wäre in diesem Falle mehr.

Zumindest haben die Hinweise zur Gefährdung durch Lachgas den Weg zu den Laien gefunden; das Internet bietet hier schon fast mehr Informationen als manches alte Anästhesielehrbuch und weist die Lachgasnutzer auf mögliche neurologische Schäden beim Ge- bzw. Missbrauch hin.[257]

[256] Guttormsen, A. B., Refsum, H., Ueland, P. M. (1994) The interaction between nitrous oxide and cobalamin. Biochemical effects and clinical consequences. Acta Anaesthesiol Scand **38**: 753-756

[257] Webseite: http://www.erowid.org/chemicals/nitrous/nitrous_basics.html (Stand 1.2.2001)

15 Mögliche Teratogenität

Auch hier muss man sich immer vor Augen halten, dass prinzipiell die berufliche Exposition, weil über lange Zeiträume wirkend, von der „akzidentellen“ anlässlich einer Narkose zu unterscheiden ist.

Insgesamt gibt es zu diesem Themenkreis wenig aktuelle Literatur; die meisten Publikationen stammen aus den Sechziger und Siebziger Jahren, wo experimentelle Untersuchungen vor allem an Kleinsäugern durchgeführt wurden. Aus ethischen Gründen ist die Durchführung kontrollierter prospektiver Studien mit der Fragestellung der embryonalen Schädigung durch Lachgas am Menschen natürlich nicht möglich. Auch die meisten epidemiologischen Untersuchungen sind älteren Datums.

Während bei den Inhalationsanästhetika kein Mechanismus bekannt ist, der direkt zu einer Zellschädigung führt, ist der Pathomechanismus, der zu Fruchtschädigungen führen kann, bei Lachgas belegbar: Über die irreversible Hemmung der Methioninsynthetase kann es zu DNA- Synthesestörungen mit entsprechenden Auswirkungen auf die Zellteilung und damit auf die gesamte embryonale Entwicklung kommen. Eine weitere Ursache für die erhöhte Missbildungsrate wird in der reduzierten uteroplazentaren Durchblutung, Folge der direkten sympathomimetischen Effekte von Lachgas, gesehen.

Erste Veröffentlichungen zum Thema Fruchtschädigung bei beruflich exponierten Ärztinnen stammen aus dem Jahr 1967 von *Vaisman* aus der UdSSR.[258] Bei 31 befragten Anästhesistinnen, die während der Schwangerschaft Narkosen durchgeführt hatten, traten 18 Fehlgeburten, zwei Frühgeburten und eine nicht näher definierte Missbildung eines Kindes auf. Allerdings finden sich in dieser Ar-

---

[258] Vaisman, A. I. (1967) Working conditions in surgery and their effect on the health of anesthesiologists. Eksp. Khir. Anesthesiol. **3**:44 (nur zitiert)

beit keine Angaben über die genauen Umstände, unter denen es zu den Fehlgeburten kam (bevorzugte Anästhesiearten, Anästhetikakonzentration am Arbeitsplatz, weitere mögliche Noxen, denen die Anästhesistinnen ausgesetzt waren). Insbesondere über die Rolle von Lachgas wird hier keine Aussage gemacht.

Eine 1971 von *Cohen* veröffentlichte retrospektive Befragung über die Häufigkeit von Fehlgeburten bei Anästhesiepersonal und OP-Schwestern ergab eine erhöhte Abortrate bei Anästhesistinnen (37,8% versus 10,3% in der Kontrollgruppe). Abgesehen von einigen anderen Unklarheiten finden sich Widersprüche in der Auswertung, die nicht weiter verfolgt werden. Beispielsweise ergibt sich eine erhöhte Missbildungsrate bei Kindern von Allgemeinärzten (Kontrollgruppe) die überhaupt nicht mit Narkosegasen exponiert waren.[259] Über den ursächlichen Anteil von Lachgas an den gestörten Schwangerschaftsverläufen kann keine Aussage getroffen werden.

Aus dem gleichen Jahr stammt eine englische Arbeit, welche die Missbildungs- und Abortrate unter weiblichen Anästhesisten untersuchte. Dabei fand sich in der Gruppe der berufstätigen Anästhesistinnen eine erhöhte Rate an Spontanaborten sowie Fehlbildungen. Auch war der Prozentsatz ungewollter Kinderlosigkeit mit 12% nahezu doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe. Die Autoren räumen selber ein, dass viele wichtige Einflussfaktoren, wie vermehrte körperliche Aktivität oder gestörte Tag-Nacht-Rhythmen der berufstätigen Anästhesistinnen ihrer Auswertung entgehen, doch sie stellen eindeutige Zusammenhänge zwischen der Arbeitsplatzkontamination und den gefundenen Daten her.[260]

---

[259] Cohen, E. N., Bellville, W., Brown, B. W. (1971) Anesthesia, pregnancy and miscarriage: a study of operating room nurses and anesthetists. Anesthesiology **35**: 343-347

[260] Knill-Jones, R. P., Rodriguez, L. V., Moir, D. D., Spence, A. A. (1972) Anaesthetic practice and pregnancy. A controlled survey of women anesthetists in the United Kingdom. Lancet **2**: 1326-1328

1974 untersuchten *Corbett und Kollegen* mittels einer retrospektiven Befragung das Auftreten von angeborenen Fehlbildungen, Neoplasien und anderen Anomalien bei Kindern von Anästhesieschwestern in Michigan.[261] Dabei fanden sich jeweils erhöhte Raten für Anomalien und frühkindliche Tumoren bei Nachkommen von Frauen, die während der Schwangerschaft ihren Beruf ausgeübt hatten. Ob dies allerdings auf die Exposition mit Narkosegasen, anderen Chemikalien, Viren oder Strahlen zurückzuführen ist, darüber kann der Autor ebenfalls nur spekulieren.

Im gleichen Jahr wurde eine vielbeachtete Umfrage der *American Society of Anesthesiologists* (ASA) zur Frage der Berufskrankheiten unter OP-Personal veröffentlicht.[262] Auch in dieser Umfrage ergab sich neben dem erhöhtem Risiko für die Entwicklung von Tumorerkrankungen eine statistisch signifikant erhöhte Abortrate für Frauen, die in OP-Bereichen beschäftigt sind. Für die Abortrate von nicht exponierten Frauen, deren Männer wiederum im OP beschäftigt sind, konnte hingegen keine höhere Quote gefunden werden. Bezüglich des Auftretens von Fehlbildungen ergeben sich Häufungen bei Nachkommen von Anästhesieschwestern und Anästhesistinnen, allerdings auch statistisch signifikante Raten bei Nachkommen von exponierten Vätern, deren Partnerin jeweils nicht im OP-Bereich arbeitete.

Die ASA kommt zu dem Schluss, dass ihre Daten mit Vorsicht zu interpretieren sind. Zwar erscheint nach den einschlägigen Tierversuchen und bei der damals noch hohen Kontamination der Luft mit Anästhetika ein Zusammenhang zwischen Narkosegasbelastung und den gefundenen Pathologien möglich, doch sehen die Autoren auch die Grenzen in der Interpretation ihrer Umfrage.

---

[261] Corbett, T. H., Cornell, R. G., Endres, J. L., Lieding, K. (1974) Birth defects among children of nurse-anesthetists Anesthesiology **41**: 341-344

[262] American Society of Anesthesiologists (1974) Occupational disease among operating room personnel: a national study. Report of an ad hoc committee on the effect of trace anesthetics on the health of operating room personnel. Anesthesiology **41**: 321-340

Fallstricke einer retrospektiven Befragung, ein nicht näher zu eruierender BIAS und schlichtweg die Simplifizierung in der Ursachendetektion schränken die gefundenen Aussagen wieder ein.

Ähnliche Ergebnisse bezüglich der Abort- und Missbildungsrate wie die ASA- Umfrage lieferten später auch eine kanadische Studie[263] und eine analoge Umfrage unter amerikanischen Zahnärzten und deren Hilfspersonal. Da in Zahnarztpraxen jedoch vielfach Lachgas als alleiniges Anästhetikum verwandt wird (Inhalationsanästhetika sind nur von untergeordneter Bedeutung) und die Raumluftkontamination mangels entsprechender technischer Vorrichtungen ungleich höher liegt als in OP-Bereichen, fokussierten sich die gefundenen negativen Wirkungen auf Lachgas.[264]

Eine neuere retrospektive Umfrage unter Zahnarzthelferinnen in Kalifornien, welche während ihrer Tätigkeit insbesondere mit hohen Konzentrationen an Lachgas exponiert waren, ergab eine im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigte Fertilitätsrate.[265] Da Lachgas von bis zu 50% der amerikanischen Zahnärzte zur Analgesie verwendet wird und die Praxisräume in aller Regel nicht mit entsprechenden Absauganlagen ausgestattet sind, so dass die nationalen Grenzwerte häufig um ein Vielfaches überschritten werden, forderten die Autoren entsprechende Arbeitsschutzmaßnahmen.

---

[263] Guirguis, S. S., Pelmear, P. L., Roy, M. L., Wong, L. (1990) Health effects associated with exposure to anaesthetic gases in Ontario hospital personnel. Br J Ind Med **47**: 490-497

[264] Cohen, E. N., Brown, B. W., Wu, M. L., Whitcher, C. E., Brodsky, J. B., Gift, H. C., Greenfield, W., Jones, T. W., Driscoll, E. J.(1980) Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases. JADA, **101**: 21-31

[265] Rowland, A. S., Baird, D. D., Weinberg, C. R., Shore, D. L., Shy, C. M., Wilcox, A. J. (1992) Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide. N Engl J Med **327**: 993-997

Die gleichen Autoren konnten bei einer neuerlichen Befragung von 7000 Zahnarzthelferinnen auch eine erhöhte Abortrate[266] bei beruflicher Exposition mit Lachgas eruieren. Zwar räumen die Autoren verschiedene Mängel ihrer Untersuchung ein, z.B. bei der Schätzung der täglichen Exposition, bei der Vernachlässigung anderer Risiken wie zusätzliche Noxen, Alter und Beruf des Partners, aber auch methodische Mängel durch die Struktur des Fragebogens bzw. geringen Rücklauf. Doch trotz aller Vorsicht bei der Interpretation der Daten sehen sie durch ihre Studie ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten nach Lachgasexposition bestätigt.

Um die teratogene Wirkung von Lachgas genauer zu studieren, folgten eine Reihe tierexperimenteller Arbeiten. So exponierte man beispielsweise Hühnerembryonen in verschiedenen Entwicklungsstadien über 6 Stunden einer Konzentration von bis zu 80% Lachgas; zwar fanden sich im Vergleich zur Kontrollgruppe keine signifikant häufigeren Fehlbildungen, doch ließ sich immerhin eine gewisse Tendenz nachweisen.[267]

Bei Rattenembryonen zeigten sich nach Exposition mit bis zu 50% Lachgas vermehrt Fehlbildungen der Wirbel und der Rippen sowie eine erhöhte Resorptionsrate wegen intrauterinem Fruchttod.[268]

---

[266] Rowland, A. S., Baird, D. D., Shore, D. L., Weinberg, C. R., Savitz, D. A., Wilcox, A. J. (1995) Nitrous oxide and spontaneous abortion in female dental assistants. Am J Epidemiol **141**: 531-538

[267] Smith, B. E., Gaub, M. L., Moya, F. (1965) Teratogenic effects of anesthetic agents: nitrous oxide. Anesth Analg **44**:726-731

[268] Fink, B. R., Shepard, T. H., Blandau, R. J. (1967) Teratogenic activity of nitrous oxide. Nature **214**:146-148

Interessant war auch die Beobachtung, dass eine kontinuierliche Exposition über 24 Stunden wohl eher den Fruchttod zur Folge hatte, während eine diskontinuierliche Exposition über Tage eher zu Fehlbildungen führte.[269]

Für Xenon fanden sich derartige Potentiale nicht.[270] Die Schwellendosis, die bei kontinuierlicher Einwirkung zu einer Schädigung der Frucht bzw. zum Abort führt, wurde bei Ratten mit 0,05-0,1% bestimmt.[271] [272]

Um maternale Einflüsse, wie beispielsweise den uterinen Blutfluss, auf die Embryonalentwicklung auszuschließen, wurden ähnliche Untersuchungen an Kulturen mit Rattenembryonen wiederholt. Diese zeigten einen geringeren DNA-Gehalt und ebenfalls erhöhte Fehlbildungsraten.[273] [274]

---

[269] Corbett, T. H., Cornell, R. G., Endres, J. L., Milliard, R. I. (1973) Effects of low concentrations of nitrous oxide on rat pregnancy. Anesthesiology **39**: 299-301

[270] Lane, G. A., Nahrwold, M. L., Tait, A. R., Taylor-Busch, M., Cohen, P. J. (1980) Anaesthetics as teratogens. Nitrous oxide is fetotoxic, Xenon is not. Science **210**: 899-901

[271] Vieira, E., Cleaton-Jones, P., Austin, J. C., Moyes, D. G., Shaw, R. (1980) Effects of low concentrations of nitrous oxide on rat fetuses. Anesth Analg **59**: 175-177

[272] Vieira, E., Cleaton-Jones, P., Moyes, D. (1983) Effects of low intermittent concentrations of nitrous oxide on the developing rat fetus. Br J Anaesth **55**:67-69

[273] Fujinaga, M., Mazze, R. I., Baden, J. M., Fantel, A. G., Shepard, T. H. (1988) Rat whole embryo culture: an *in vitro* model for testing nitrous oxide teratogenicity. Anesthesiology **69**: 401-404

[274] Baden, J. M., Fujinagam M. (1991) Effects of nitrous oxide on day 9 rat embryos grown in culture. Br J Anaesth **66**:511-503

Tierexperimentell konnte nahezu immer eine erhöhte Rate an Missbildungen und Fehlgeburten nach längerfristiger Exposition von trächtigen Ratten bei Lachgaskonzentationen > 50% nachgewiesen werden.

Prinzipiell lassen sich diese Daten nicht einfach auf den Menschen übertragen, weil es große Unterschiede zwischen den Spezies im Hinblick auf die Teratogenität einzelner Substanzen gibt und die für einen statistischen Beweis notwendigen Fallzahlen nicht erreicht werden können.

Auch lassen sich die Effekte einer mehrtägigen Anästhetikaexposition bei der trächtigen Ratte (Gestationsdauer 21 Tage) nicht ohne weiteres mit den möglichen Folgen einer kurzdauernden Inhalationsanästhesie oder intermittierender Exposition bei Schwangeren vergleichen. Nicht zuletzt werden Versuchstiere ungleich höheren Konzentrationen (bis 80%) über einen dazu längeren Zeitraum (bis 35 Tage) ausgesetzt.

Kritiken an diesen Untersuchungen blieben daher nicht aus; *Fink* und *Cullen* bemängelten 1976 in einer Übersichtsarbeit, dass die beschriebenen Gefahren der Kurzzeitexposition mit hohen Lachgaskonzentrationen nicht automatisch zu übertragen seien auf den anästhesiologischen Alltag mit niedrigeren Konzentrationsspitzen und lediglich intermittierender Exposition.[275]

Auch *Dudziak* kritisierte 1981 in einer zusammenfassenden Darstellung, dass die vorhandenen retrospektiven epidemiologischen Studien zur Frage der Embryotoxizität Widersprüche und Fehler bei der statistischen Bewertung enthalten.[276]

[275] Fink, B. R., Cullen, B. F. (1976) Anesthetic pollution: what is happening to us? Anesthesiology **45**: 79-83

[276] Dudziak, R. (1981) Nebenwirkungen von flüchtigen Anästhetika auf das Anästhesiepersonal unter besonderer Berücksichtigung des Mutterschutzgesetzes. Anästhesiol Intensivmed **22**: 81-92

Zudem beeinflussen andere Faktoren wie Alter der Mutter und des Vaters, Exposition mit weiteren Noxen am Arbeitsplatz (Umgang mit infektiösem Material, Desinfektionsmitteldämpfe, Strahlen...), Medikamenteneinnahme, Lebensgewohnheiten wie Rauchen und soziale Faktoren sowohl Missbildungsrate als auch Frühgeburtlichkeit, finden aber keinerlei Würdigung in den genannten Studien.

Ebenso kam *Tannenbaum* bei der Auswertung der veröffentlichten Literatur zu dem Ergebnis, dass in den angeführten Studien kaum harte Daten zur Verfügung stünden, da sie zu kleine Fallzahlen umfassten oder methodische Mängel enthielten. Seine Forderung beinhaltet daher prospektive Untersuchungen sowie Fehlbildungsregister, um die Fragen der Abortinduktion und der Missbildungen abschließend klären zu können.[277]

Schließlich fasst *Spence* in einer Metaanalyse die Ergebnisse der vorhandenen Studien mit den Worten zusammen:

“*All that can be said is that, on the basis of the study of populations of anaesthetists and other operating room workers within individual countries, no clear evidence exists.*“ [278] Dem schließt sich *Eger* in einer Übersichtsarbeit faktisch an.[279]

Betrachtet man im Gegensatz zu den Tierversuchen die Ergebnisse bei kurzzeitiger Exposition von Schwangeren mit Narkosegasen, respektive Lachgas, so wie sie bei chirurgischen Eingriffen während der Schwangerschaft unvermeidbar ist, so scheinen sich die fatalen Folgen auch in Grenzen zu halten. Insgesamt sind Operationen in der Schwangerschaft selten und beschränken sich auf dring-

---

[277] Tannenbaum, T. N., Goldberg, R. J. (1985) Exposure to anaesthetic gases and reproductive outcome. A review of the epidemiologic literature. J Occup Med **27**: 659-668

[278] Spence, A. A. (1987) Environmental pollution by inhalation anaesthetics. Br J Anaesth **59**: 96-103

[279] Eger II, E. I. (1990) Fetal injury and abortion associated with occupational exposure to inhaled anaesthetics. J Am Ass Nurse Anesth **59**: 309-312

liche Eingriffe (z. B. Appendektomien) oder solche, die durch eine Schwangerschaftspathologie notwendig werden (Zerklage).

In den vorhandenen Untersuchungen scheint es keine eindeutigen Beziehungen zwischen stattgehabten Narkosen und Abortrate zu geben.[280] Hier wird im Gegenteil auf die ohnehin hohe Rate an vorzeitiger Wehentätigkeit bei Zervixinsuffizienz und die Gefahr abdomineller Manipulationen bei intraperitonealen Eingriffen abgestellt.[281] Über den genauen Einfluss der Narkose auf die Rate an Fehlgeburten kann keine Aussage getroffen werden.[282] Die gefundenen Fehlbildungen ließen sich nicht auf eine einzige Noxe zurückführen, sondern waren multifaktoriell.[283]

Auch *Crawford* [284] konnte ebenso wenig wie *Konieczko*[285] in seiner retrospektiven Untersuchung bei 433 Schwangeren, die sich im ersten oder zweiten Trimenon einer Narkose zur Zerklage und anderen Operationen unterzogen, ein erhöhtes fötales Risiko auf Grund der Narkose nachweisen.

---

[280] Smith, B. E. (1963) Fetal prognosis after anesthesia during gestation. Anesth Analg **42**:521-526

[281] Shnider, S. M., Webster, G. M. (1965) Maternal and fetal hazards of surgery during pregnancy. Am J Obst Gynecol 92: 891-900

[282] Brodsky, J. B., Cohen, E. N., Brown, B. W., WU, M. L., Whitcher, C. (1980) Surgery during pregnancy and fetal outcome. Am J Obstet Gynecol **138**: 1165-1167

[283] Aldridge, L. M., Tunstall, M. E. (1986) Nitrous oxide and the fetus. Br J Anaesth **58**: 1348-1356

[284] Crawford, J. S., Lewis, M. (1986) Nitrous oxide in early human pregnancy. Anaesthesia **41**: 900-905

[285] Konieczko, K. M., Chapple, J. C., Nunn, J. F. (1987) Fetotoxic potential of general anaesthesia in relation to pregnancy. Br J Anaesth **59**:449-454

So kam *Marx* in einem Editorial zu folgendem Schluss:

„*Whether to continue this practice, particularly since most exposures are of short duration, whether to combine nitrous oxide administration with folinic acid therapy, or whether to switch to another inhalation agent, must be decided by the individual anaesthesiologist.*“ [286]

Damit liegt es im Ermessen des Anästhesisten nach Abwägen der „Pros und Cons“. Zumindest wird Lachgas auch in neueren Übersichtsartikeln nicht generell während der Schwangerschaft verdammt.[287]

Um auch den modernen Strömungen in anderen Fachgebieten Genüge zu tun und mögliche frühzeitig zytotoxische Effekte von Lachgas zu erfassen, wurde schließlich ein besonders sensibles Stadium, nämlich die Eizellentnahme via Laparoskopie zur in vitro-Fertilisation untersucht. Bei den durch Laparoskopie mit und ohne Lachgas- Narkose gewonnenen Eizellen ließ sich nach Insemination weder ein signifikanter Unterschied in der Rate der Befruchtungen noch der eingetretenen Schwangerschaften herausarbeiten.[288]

Auch eine multizentrische Studie zur Abhängigkeit der Erfolgsrate für GIFT (*gamete intrafallopian transfer*) nach verschiedenen Narkosetechniken (Propofol, Lachgas; Isofluran) konnte keine Abhängigkeit zwischen Zahl der eingetretenen Schwangerschaften und verwendeten Anästhetika respektive Lachgas finden.[289]

---

[286] Marx, G. F.(1985) The N_2O-Dilemma. Editorial. Obst Anaesth Digest **5**; 126-128

[287] Santos, A. C., Pedersen, H. (1994) Current controversies in obstetric anesthesia. Anesth Analg **78**: 753-760

[288] Rosen, M. A., Roizen, M. F., Eger II, E. I., Glass, R. H., Martin, M., Dandekar, P. V., Dailey, P. A., Litt, L. (1987) The effect of nitrous oxide on *in vitro* fertilization succes rate. Anesthesiology **67**: 42-44

[289] Beilin, Y., Bodian, C. A., Mukherjee, T., Andres, L. A., Vincent, R. D., Hock, D. L., Sparks, A. E. T., Munson, A. K., Minnich, M. E., Steinkampf, M. P., Christman, G. M., McKay, R. S. F., Eisenkraft, J. B. (1999) The use of

So widersprechen auch in diesem Fall die scheinbar eindeutigen tierexperimentellen Funde der täglichen Praxis. Obgleich man von einer Schädigung durch Lachgas überzeugt sein müsste, weil ein nachvollziehbarer Pathomechanismus besteht, lässt sich für die Substanz kein eindeutig erhöhtes negatives Outcome beweisen.

Betrachtet man schließlich gesondert den Faktor der Sterilität, so scheint es theoretisch auch beim Mann Ansätze für eine potentielle Schädigung durch Lachgas zu geben. So reagieren die männlichen Keimzellen in den Hoden empfindlich auf dieses Agens.

Nach Exposition von männlichen Ratten mit 20% Lachgas über maximal 35 Tage zeigten sich erste Einflüsse mit Schädigung der Tubuli semniferi bereits nach zwei Tagen, nach zwei Wochen waren diese Veränderungen inklusive einer Reduktion der Spermatozoenzahl bereits bei allen Tieren nachweisbar. Nach einem freien Intervall von drei Tagen zeigten sich die pathologischen Veränderungen jedoch reversibel.[290]

Bei weiblichen Individuen könnte eine erniedrigte Fertilität durch zentrale Mechanismen mit ausgelöst sein. Im Rattenversuch konnte eine verminderte Fertilität nach Exposition mit Lachgas über 8 Stunden an jeweils 4 Tagen in der präovulatorische Phase konstatiert werden. Ursache hierfür ist eine Unterbrechung der LHRH-Ausschüttung im Hypothalamus. Diese wird gestört durch die erhöhten Konzentrationen von Endorphinen und von Substanz P in

Propofol, nitrous oxide or Isoflurane does not affect the reproductive success rate following gamete intrafallopian transfer (GIFT). Anesthesiology **90**: 36-41

[290] Kripke, B. J., Kelman, A. D., Shah, N. K., Balogh, K., Handler, A. H. (1976) Testicular reaction to prolonged exposure to nitrous oxide. Anesthesiology **44**: 104-113

Hirnarealen, in denen LHRH synthetisiert wird. Konsekutiv entfällt der Anstieg des Luteinisierenden Hormons, welches üblicherweise den Eisprung induziert, so dass die Ovulation ausbleibt.[291]

[291] Kugel, G., Letelier, C., Zive, M. A.,King, J. C. (1990) Nitrous oxide and infertility. Anesth Prog **37**: 176-180

16 Mutagenität und Risiko einer karzinogenen Wirkung

Es ist erwiesen, dass bestimmte chemische Verbindungen mutagen bzw. karzinogen wirken können. Zumeist fällt die Häufung bestimmter Tumoren innerhalb einer besonders exponierten Population auf: So beschrieb beispielsweise *Percival Pott* bereits im Jahre 1775 eine ungewöhnliche Häufung von Skrotalkarzinomen bei Kaminkehrern. Erst danach wird anhand von Laboruntersuchungen das entsprechende Agens identifiziert.

Zur Fragestellung der Karzinogenese liegen nur wenige tierexperimentelle Untersuchungen vor. Belegt ist unter anderem die Induktion von Neoplasien des zentralen Nervensystems bei Ratten durch stickstoffhaltige Verbindungen. Da auch hier Versuche an Menschen aus ethischen Gründen entfallen, stützen sich vorhandene Erkenntnisse auf zumeist retrospektive Befragungen von entsprechend exponierten Personen und die statistische Auswertung von vorhandenem Datenmaterial. Die wenigen epidemiologischen Studien, die einen Zusammenhang mit Anästhetikaeinfluss herstellen, stammen wie die Studien zur Teratogenität wieder aus den Siebziger Jahren.

Bruce et al. konstatierten 1968 in einer Untersuchung zur Todesursache von Anästhesisten über einen 20-jährigen Beobachtungszeitraum hinweg einen im Vergleich zur Normalpopulation erhöhten Trend von retikulo-endothelialen Tumoren und Malignomen des lymphatischen Formenkreises, ohne dass sie hierfür eine direkte Erklärung liefern können. Auch bei den Anästhesisten stellen allerdings, wie in der Normalbevölkerung, die Herz-Kreislauf-

erkrankungen die häufigste Todesursache dar.[292] Auffallend ist auch zu diesem Zeitpunkt die hohe Rate an Suiziden.

Die gleichen Autoren konnten die Tendenz für seltene Malignome allerdings später für den Beobachtungszeitraum von 1967 bis 1971 nicht mehr nachweisen. Zwar sagt auch diese Untersuchung nichts über die Neuerkrankungsrate an Malignomen aus, doch zeigt sich auch hier die Tendenz, dass die Todesrate durch Selbstmord bei Anästhesisten mit 9,0% annähernd so hoch ist wie die Sterberate an Malignomen des Gastrointestinaltraktes und des respiratorischen Systems zusammen (9,5%).[293]

Ebenso erbrachte eine Untersuchung von *Corbett und Kollegen* aus dem Jahre 1973 unter 621 Anästhesie-Schwestern in Michigan eine geringfügig erhöhte Inzidenz maligner Tumoren mit z.T. ungewöhnlichen Histologien (Malignes Thymom, hepatozelluläres Karzinom, Leiomyosarkom der Subkutis).[294]

Trotzdem lässt sich hieraus noch keine Kausalität für ein bestimmtes schädigendes Agens, insbesondere nicht für Lachgas ableiten. Allenfalls kann die generelle Forderung nach besonderer gesundheitlicher Überwachung von OP- und Anästhesiepersonal unterstrichen werden.

Da ein Zusammenhang zwischen der Mutagenität und der einer kanzerogenen Wirkung besteht, beschäftigt man sich zunehmend mit der Frage der Veränderung der genetischen Information durch

---

[292] Bruce, D. L., Eide, K. A., Linde, H. W., Eckenhoff, J. E. (1968) Causes of death among anesthesiologists: a 20-year survey. Anesthesiology **29**: 565-569

[293] Bruce, D. L., Eide, K. A., Smith, N. J., Seltzer, F., Dykes ,H. M. (1974) A prospective survey of anesthesiologist mortality, 1967-1971. Anesthesiology **41**: 71-74

[294] Corbett, T. H., Cornell, R. G. Lieding, K., Endres, J. L. (1973) Incidence of cancer among Michigan nurse-anesthetists. Anesthesiology, **38**: 260-263

chemische Substanzen.[295] Das Interesse an potentiell schädigenden Wirkungen sollte natürlich eine mögliche Optimierung des Arbeitsschutzes nach sich ziehen.

Die gentoxischen Risiken von gasförmigen Narkotika werden mit Hilfe verschiedener Tests bestimmt. Der bekannteste ist der AMES-Test in *Salmonella typhimurium*. Da die AMES-Bakterien wegen eines Gendefektes nicht in der Lage sind, die Aminosäure Histidin selbst zu produzieren, können sie sich in entsprechenden histidinfreien Nährmedien nicht replizieren. Wenn nach Zugabe einer Substanz jedoch Zellen zu finden sind, die diese Aminosäure eigenständig synthetisieren und sich dadurch auch im freien Medium vermehren können, muss eine Mutation stattgefunden haben, welche auf ein mutagenes Potential des beigefügten Agens schließen lässt. Der AMES-Test wird in der Literatur häufig als Goldstandard angesehen und fällt für die volatilen Anästhetika wie auch für Lachgas negativ aus.

Bei den Chromosomenaberrationen muss man numerische von strukturellen unterscheiden. Zu den strukturellen gehören beispielsweise Deletionen und Translokationen. Schädigungen am Chromosom können sich aber auch in Form von sogenannten Micronuclei (MN) äußern. Diese entstehen, wenn bei einer Zellteilung ganze Chromosomen oder Chromosomenanteile „verloren“ gehen und erst in den Zellkernen der nächsten Generation wieder als kleine kernartige Strukturen auftauchen. Die Bildung von Mikronuklei erfolgt auch spontan, sie ist alters- und geschlechtsabhängig (Frauen bilden mehr als Männer). Micronuclei sind ein sehr empfindlicher, aber unspezifischer Parameter für eine Schädigung auf zellulärer Ebene.

---

[295] Tucker, J. D., Preston R. J. (1996) Chromosome aberrations, micronuclei, aneuploidy, sister chromatid exchanges, and cancer risk assessment. Mutat Res **365**: 147-159

Hingegen sind Schwesterchromatidaustausche (SCE) Ausdruck einer Schädigung auf der Ebene der DNA. Vermutlich entstehen sie beim Replikationsvorgang, indem Chromatidstücke zwischen Schwesterchromatiden ausgetauscht werden. Der Nachweis erfolgt durch die Zugabe von Bromdesoxyuridin, welches anstelle von Thymin in die neu synthetisierte DNA eingebaut wird. Da sich die beiden Moleküle in der Giemsa-Färbung unterschiedlich anfärben, stellen sich die SCE auf diese Weise dar. Üblicherweise werden sie in der Metaphase ausgezählt. Auffallend ist eine bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern erhöhte Rate (analog manchen Tumormarkern). Wie die Micronuclei sind auch die Schwesterchromatidaustausche ein sensibler, aber unspezifischer Parameter. Ihre Aussagekraft ist allerdings beschränkt.

Schon 1976 zeigten *Sturrock und Nunn* an Hamsterfibroblasten, dass ein Synergismus von Halothan und Lachgas in der Bildung von Kernanomalien besteht. Während nach N_2O alleine keine abnormen Zellen gefunden wurden, bewirkte die Kombination der beiden eine signifikante Erhöhung an abnormen Mitosen.[296]

DNA-Einzelstrangbrüche in Lymphozyten nach Inhalationsanästhesie mit Isofluran und Lachgas waren Gegenstand einer klinischen Studie aus Deutschland. Deren Zahl war nach der Narkose im gleichen Maße wie nach einer Radiatio mit 0,2-0,5 Gray signifikant erhöht. Allerdings konnte die Arbeit keine Aussage zum Stellenwert von Lachgas machen.[297]

Während *Husum und Kollegen* in mehreren in vivo-Untersuchungen an humanen Lymphozyten keine erhöhte Inzidenz

---

[296] Sturrock, J. E., Nunn, J. F. (1976) Synergism between Halothane and nitrous oxide in the production of nuclear abnormalities in the dividing fibroblast. Anesthesiology **44**: 461-470

[297] Reitz, M., Antonini-Rumpf, E., Lanz, E. (1993) DNA single strand breaks in peripheral human lymphocytes after anesthesia with Isoflurane-nitrous oxide-oxygen. Drug Res **43**: 1258-1261

von Schwesterchromatidaustauschen[298] bei Anästhesiepersonal, welches kurzzeitig Konzentrationen von bis zu 400 ppm Lachgas und verschiedenen Inhalationsanästhetika ausgesetzt war, feststellen konnten und diese auch nicht bei Patienten nach Narkose fanden, zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von SCE bei den als Kontrollgruppe dienenden Sekretärinnen.[299] [300] [301]

Vermutlich ist diese widersprüchliche Beobachtung eine Folge des höheren Nikotinkonsums in dieser Gruppe.[302] Auch Langzeitexposition bei Anästhesieschwestern erbrachte keine erhöhte SCE-Rate.[303]

Allerdings ergaben in vitro- Tests mit Lymphozyten von gesunden, nichtrauchenden Männern erhöhte SCE-Raten nach Exposition mit subanästhetischen Dosen an Isofluran und 50% Lachgas, so dass die Autoren einen genetischen Schaden als erwiesen ansehen.[304]

---

[298] Husum, B., Wulf, H. C. (1980) Sister chromatid exchanges in lymphocytes in operating room personnel. Acta Anaesthesiol Scand **24**: 22-24

[299] Husum, B., Wulf, H. C., Niebuhr, E. (1981) Sister chromatid exchanges in lymphocytes after anaesthesia with Halothane or Enflurane. Acta Anaesthesiol Scand **25**: 97-98

[300] Husum, B., Wulf, H. C., Niebuhr, E. (1982) Sister chromatid exchanges in human lymphocytes after anaesthesia with Fluroxene. Br J Anaesth **54**: 987-989

[301] Husum, B., Wulf, H. C., Niebuhr, E., Kyst, A., Valentin, N. (1984) Sister chromatid exchanges in lymphocytes of humans anaesthetized with Isoflurane. Br J Anaesth **56**: 559-564

[302] Husum, B., Niebuhr, E., Wulf, H. C., Norgaard, I. (1983) Sister chromatid exchanges and structural chromosome aberrations in lymphocytes in operating room personnel. Acta Anaesthesiol Scand **27**: 262-265

[303] Husum, B., Wulf, H. C., Niebuhr, E. (1985) Monitoring of sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurse-anesthetists. Anesthesiology **62**: 475-479

[304] Hoerauf, K. H., Schrögendorfer, K. F., Wiesner, G., Gruber, M., Spacek, A., Kress, H-G., Rüdiger, H. W. (1999) Sister chromatid exchanges in human lymphocytes exposed to Isoflurane and nitrous oxide *in vitro*. Br J Anaesth **82**: 268-270

Gleiche Ergebnisse konnte diese Autorengruppe auch in vivo für Anästhesiepersonal bei Schichtmittelwerten von 11,8 ppm Lachgas und 0,5 ppm Isofluran (immer unterhalb der zulässigen Höchstwerte) über 3 Monate bestätigen. Nach der Exposition kam es zu einem signifikanten Anstieg der Schwesterchromatidaustausche, ähnlich dem von Rauchern, welche 10-20 Zigaretten pro Tag konsumieren.[305] Die Zahl der Micronuclei war in einer ähnlichen Studie zwar auch erhöht, allerdings ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen.[306] Eine italienische Arbeitsgruppe fand eine erhöhte Zahl von Chromosomenaberrationen bei Beschäftigten, die in den OPs sowohl dem Einfluss von Anästhetikaspuren als auch Röntgenstrahlung ausgesetzt waren und schloss auf eine synergistische Wirkung der unterschiedlichen Noxen.[307]

Während in den meisten Studien Lachgas zusammen mit anderen Anästhetika untersucht wird, was sicher mit Blick auf die Abbildung der Arbeitsplatzbelastung realistischer ist, weil hier in aller Regel mit Gasgemischen zu rechnen ist, gibt es nur wenige Untersuchungen zum Effekt von Lachgas alleine, und diese sind zum Teil widersprüchlich. Obwohl eine Auswertung von Micronuclei bei Anästhesieschwestern positiv ausfiel,[308] konnte von anderen Auto-

[305] Hoerauf, K. H., Wiesner, G., Schrögendorfer, K. F., Jobst, B. P, Spacek, A., Harth, M., Sator-Katzenschlager, S., Rüdiger, H-W. (1999) Waste anaesthetic gases induce sister chromatid exchanges in lymphocytes of operating room personnel. Br J Anaesth **82**: 764-766

[306] Hoerauf, K. H., Lierz, M., Wiesner, G., Schroegendorfer, K., Lierz, P., Spacek, A., Brunnberg, L., Nüsse, M. (1999) Genetic damage in operating room personnel exposed to Isoflurane and nitrous oxide. Occup Environ Med **56**: 433-437

[307] Lamberti, L., Bigatti, P., Ardito, G., Armellino, F. (1989) Chromosome analysis in operating room personnel. Mutagenesis **4**: 95-97

[308] Chang, W. P., Lee, S-R., Tu, I., Asen, S. (1996) Increased micronucleus formation in nurses with occupational nitrous oxide exposure in operating theatres. Environ Mol Mutagen **27**: 93-97

ren für SCE bei zahnärztlichem Personal keine statistische Gefährdung herausgearbeitet werden.[309]

Insgesamt sind also die Ergebnisse der Studien verwirrend und widersprüchlich. Auch sind nicht überall die Konzentration und die Dauer der Exposition quantifiziert, was die Vergleichbarkeit erschwert. Zusätzliche Risikofaktoren wie Nikotinabusus wurden nicht immer klar erfasst. So bleiben auch hier trotz der scheinbaren Evidenz Unklarheiten, inwieweit die gefundenen Ergebnisse wirklich von klinischer Relevanz sind. Unumstritten scheint nur die Möglichkeit, mittels SCE ein Expositionsmonitoring durchzuführen.

---

[309] Husum, B., Wulf, H. C., Mathiassen, F., Niebuhr, E. (1986) Sister chromatid exchanges in lymphocytes of dentists and chairside assistants: no indication of mutagenic effect of exposure to waste nitrous oxide. Comm Dent Oral Epidemiol **14**: 148-151

17 Arbeitsplatzbelastung

Arbeitsplatzbelastungen sind im Zuge eines umfassenderen Arbeitsschutzgedankens immer mehr in den Blickpunkt gerückt.[310] Allerdings orientieren sich die meisten Untersuchungen an rein arbeitstoxikologischen Aspekten. Von sicherlich noch größerer Bedeutung ist das gesamte Belastungsspektrum, dem der Anästhesist ausgesetzt ist mit seinen unregelmäßigen Arbeits- und Pausenzeiten, Stress durch anspruchsvolle Tätigkeiten bei risikoreichen Operationen aber auch im Umgang mit Kollegen chirurgischer Fächer, Kontakt mit infektiösen Erkrankungen, wenig ergonomischer Arbeitsplatzgestaltung usw. So ist die Narkosegasbelastung mit ihren möglichen gesundheitlichen Risiken als lediglich ein Stein in diesem multifaktoriellen Puzzle zu sehen. Trotzdem soll das Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit natürlich weiterhin auf diesem Teilaspekt liegen.

In den Vereinigten Staaten ist der Gebrauch von Lachgas zur Analgesie in der zahnärztlichen Praxis weit verbreitet, die für den OP-Bereich eingeführten Absaugsysteme und Klimaanlagen fehlen hingegen. Zusätzlich findet sich unter Zahnärzten durch den erleichterten Zugang auch eine nicht unerhebliche Inzidenz an Lachgas-Abusus. Eine Umfrage der American Dental Association unter etwa 130.000 Zahnärzten und deren Hilfspersonal in den USA ergab eine erhöhte Inzidenz neurologischer Symptome wie Parästhesien, Taubheit und Schwäche in den Beinen.[311]

---

[310] Lecky, J. H. (1980) Anesthetic pollution in the operating room: a notice to operating room personnel. Anesthesiology **52**: 157-159

[311] Brodsky, J. B., Cohen, E. N., Brown, B.W., Wu, M. L., Whitcher, C. E. (1981) Exposure to nitrous oxide and neurologic diseases among dental professionals. Anesth Analg **60**: 297-301

Vereinbar sind die geklagten Beschwerden mit einer funikulären Myelose als toxischer Reaktion nach chronischer Lachgasexposition.

Mehrere Übersichtsartikel fassen die Resultate der Untersuchungen zur Morbidität bei Anästhesisten unter Berücksichtigung der relevanten Aspekte, wie gesundheitliche Gefahren durch Kontamination der Umgebung mit Narkosegasen, infektiöse Risiken, aber auch psychiatrische Phänomene wie Abhängigkeit und Suizidalität unter exponiertem Personal, zusammen.[312] [313] [314]

Gleichzeitig wird hier darauf hingewiesen, dass im Zuge verbesserter Klimatechnik die Anästhetikabelastung in den OP-Bereichen deutlich zurückgegangen ist. Vor einer Banalisierung der Risiken der Arbeitsplatzbelastung warnt allerdings die britische Standesgesellschaft.[315]

Auch immunologische Fragestellungen wurden zunehmend bearbeitet. Analog tierexperimentellen Arbeiten, welche eine Beeinträchtigung des Immunstatus unter Lachgas nachwiesen,[316] fanden sich in einer kroatischen Arbeit beim untersuchten OP-Personal im

[312] Redfern, N. (1990) Morbidity among anaesthetists. Br J Hosp Med **43**: 377-381

[313] Donaldson, D., Meechan, J. G. (1995) The hazards of chronic exposure to nitrous oxide: an update. Br Dent J. **178**: 95-100

[314] Smith, D. A. (1998) Hazards of nitrous oxide exposure in healthcare personnel. J Am Ass Nurse Anesth. **66**: 390-393

[315] Halsey, M. J. (1991) Occupational health and pollution from anaesthetics. Anaesthesia **46**: 486-488

[316] Healy, C. E., Crown, D. B., Sharma, R. P. (1990) Short term toxicity of nitrous oxide on the immune, hemopoietic and endocrine systems in CD-1 mice. Toxicol Indust Health **6**: 57-70

Vergleich zum Kontrollkollektiv zahlreiche immunhämatologische Veränderungen.[317]

So kam es zu Leukopenien mit Erniedrigung insbesondere der B-Lymphocyten, sowie einer nicht signifikanten Verminderung der Immunglobuline. Nach einer drei- bis vierwöchigen Urlaubsphase bildeten sich die Veränderungen tendenziell zurück. Allerdings lagen die Lachgasexpositionen durch mangelhafte Klimatechnik und offenbar sorglosen Umgang mit den Gasen weit über den internationalen Empfehlungen, Spitzenwerte bis zu 10.000 (!) ppm Lachgas lassen fast eher an die Bedingungen von Tierversuche denken als an reguläre Arbeitsplatzkontamination. Anlass für die Untersuchungen waren Klagen des Personals über Müdigkeit und rekurrente Infekte.

Während insbesondere ältere Studien sich eher auf die Fragen möglicher Teratogenität und maligner Erkrankungen bei entsprechend exponierten Personen fokussieren, ist die psychische Leistungsfähigkeit selten Gegenstand von Untersuchungen. Dabei werden die Betroffenen häufig von offenbar subjektiven Beschwerden geplagt. Anästhesisten, die in OP-Bereichen arbeiten, klagen vermehrt über Kopfschmerzen, schnelle Ermüdbarkeit und hohes Schlafbedürfnis, Einschlaf- und Durchschlafstörungen, Konzentrationsstörungen, verminderte Alkoholtoleranz und Schwitzen.[318] In dieser Berliner Untersuchung werden neben den psychischen Faktoren die Narkosegasbelastungen, insbesondere mit Lachgas und Halothan, als Mitverursacher für die Einschränkung von kognitiven Leistungen bestätigt.

---

[317] Perić, M., Vraneš, Z., Marušić, M. (1991) Immunological disturbances in anaesthetic personnel chronically exposed to high occupational concentrations of nitrous oxide and Halothane. Anaesthesia **46**: 531-537

[318] Hirte, I., Nitsche, B.. Ruppe, K. (1995) Neurotoxische Wirkungen von Narkosegasen bei beruflicher Exposition. Zbl Arbeitsmed **45**: 94-102

Aufgrund der Veröffentlichungen zu gesundheitsschädigenden Wirkungen von gasförmigen Anästhetika bei beruflicher Exposition wurden in den meisten Ländern entsprechende Grenzwerte erlassen. Allerdings darf man diese lediglich als pragmatische Anhaltspunkte sehen, die willkürlich definiert wurden. Es gibt bislang keine wissenschaftlichen Daten, die wirklich schlüssig belegen könnten, dass bei Unterschreitung der Grenzwerte negative Auswirkungen entfallen bzw. eine Überschreitung in jedem Falle negative Folgen hat.

In Deutschland gelten MAK-Werte (maximale Arbeitsplatzkonzentration): Der MAK-Wert ist die höchstzulässige Konzentration eines Arbeitsstoffes in der Luft am Arbeitsplatz, die nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand auch bei wiederholter und langfristiger, in der Regel täglich 8-stündiger Exposition, jedoch bei Einhaltung einer durchschnittlichen Wochenarbeitszeit von 40 Stunden im allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten nicht beeinträchtigt und diese nicht unangemessen belästigt.

In der Regel wird der MAK-Wert als Durchschnittswert über Zeiträume bis zu einem Arbeitstag oder einer Schicht integriert.[319] 1993 wurde für Lachgas ein MAK von 100 ppm (entsprechend 180 mg/m^3) festgelegt. In den Bundesländern Hamburg, Schleswig-Holstein und Rheinland-Pfalz existieren davon abweichende Empfehlungen von 50 ppm; dieser Wert wurde in Hamburg bereits 1989 in Anlehnung an internationale Empfehlungen eingeführt.[320] Der entsprechende amerikanische Grenzwert (NIOSH-Wert) wurde vom *National Institute for Occupational Safety and Health* für die USA 1977 auf 25 ppm festgesetzt.

---

319 Deutsche Forschungsgemeinschaft. MAK und BAT-Werte-Liste 1999. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 35.Wiley-VCH, Weinheim

320 Amt für Arbeitsschutz der Freien und Hansestadt Hamburg. (1997) Merkblatt für den Umgang mit Narkosegasen. M9. 3. überarbeitete und erweiterte Auflage.

In Italien wurden gestaffelte Richtwerte für Lachgas vorgegeben: 100 ppm als Stand der Technik in alten und 50 ppm als Zielvorgabe in neuen oder renovierten OP-Räumen.

MAK-Werte werden für gesunde Personen im erwerbsfähigen Alter aufgestellt. Die vorbehaltlose Übernahme von MAK-Werten auf den Zustand der Schwangerschaft ist nicht möglich, weil auch ihre Einhaltung den sicheren Schutz vor fruchtschädigenden Wirkungen nicht in jedem Fall gewährleistet. Lachgas wird unter Berücksichtigung der unklaren Datenlage als Stoff der Gruppe D klassifiziert, das heißt, man kann weder ein Risiko der Fruchtschädigung sicher nachweisen (Gruppe A), noch als hinreichend wahrscheinlich annehmen (Gruppe B), noch bei Einhaltung der Grenzwerte sicher ausschließen (Gruppe C). Es ist an Hand der Datenlage lediglich möglich, einen gewissen Trend zu erkennen, der aber für eine abschließende Bewertung nicht ausreicht.

Nach den Bestimmungen des §4 des Mutterschutzgesetzes (MuSchG) und der Gefahrstoffverordnung dürfen Schwangere nicht mit Arbeiten beschäftigt werden, bei denen sie schädigenden Einwirkungen gesundheitsschädlicher Stoffe ausgesetzt sind. Die Auslöseschwelle bei Gefahrstoffen mit MAK-Werten ist dann überschritten, wenn der MAK-Wert nicht dauerhaft sicher eingehalten werden kann. Eine dauerhaft sichere Einhaltung ist in aller Regel anzunehmen, wenn bei Kontrollmessungen die Schichtmittelwerte kleiner als ein Viertel des jeweiligen MAK-Wertes ausfallen. Letztendlich stellt die mögliche Überschreitung der MAK-Werte jedoch nur einen Grund dar, aus dem Schwangere im OP oder in ähnlichen Bereichen nicht beschäftigt werden dürfen. Selbst wenn es gelänge, die Narkosegasbelastung weiter zu minimieren (TIVA statt Inhalationsanästhesie, Abschalten der zentralen Lachgasanlagen) schränken weitere Gründe, die in den Unfallverhütungsvorschriften genannt sind (z.B. erhöhte Infektionsgefahr) sowie prinzipielle Bedenken der Gewerbeärzte (Unmöglichkeit der jederzeitigen Arbeitsunterbrechung, häufige Notfalleinsätze, unfallträchtige Arbeiten etc.) den Einsatz von Schwangeren im OP oder Aufwachraum ein.

Allerdings scheinen hier die entsprechenden Vorschriften Raum für Interpretation zu lassen. Während beispielsweise die Universität Regensburg auch vor dem Ende der Ära der Lachgas-Verwendung (seit 1999) mit Verweis auf die sichere Einhaltung der Grenzwerte Schwangere im Aufwachraum beschäftigte, hat die entsprechende Aufsichtsbehörde in Mainz einen eigenen Grenzwert festgesetzt (1,5 ppm entsprechend dem dreifachen Wert der Nachweisgrenze für Lachgas von 0,5 ppm) und verhindert damit selbst bei Optimierung aller anderen Parameter den Einsatz von Schwangeren im Aufwachraumbereich.[321]

MAK-Werte gelten nur für reine Stoffe; da das Personal in OP-Bereichen in aller Regel einem Gemisch aus mehreren Stoffen ausgesetzt ist, werden Kombinationsgrenzwerte berechnet (z.B. für Lachgas und Isofluran) und als Gesamtstoffindex definiert.

Die messtechnische Überwachung der entsprechenden Grenzwerte ist in den TRGS (Technische Richtlinien Gefahrstoffe) geregelt. Dabei werden sowohl die Schichtmittelwerte als auch die Konzentrationsspitzen der Gefahrstoffe ermittelt und beurteilt.

Eine Übersicht findet sich in [320] [322] [323] [324] [325] [326]

---

[321] Hobbhahn, J., Wiesner, G., Taeger, K. (1998) Arbeitsplatz- und Umweltbelastung durch Inhalationsanästhetika unter besonderer Berücksichtigung von Sevofluran. Anästhesist **47**: 77-86 (Suppl1)

[322] Pannwitz, K-H. (1993) Arbeitsschutz im Krankenhaus, Teil 1: Grundlagen, Meßtechnik, Messungen im OP-Bereich. Drägerheft **355**:11-19

[323] Eickmann, U. (1994) Narkosegasbelastung: Schätzmethoden zur Arbeitsplatzbeurteilung. Krankenhaustechnik Dezember 1994: 44-45

[324] Eickmann, U. (1995) Narkosegasbelastungen im Gesundheitsdienst. Staub-Reinhaltung der Luft **55**: 451-461

[325] Technische Regeln für Gefahrstoffe-TRGS 525 in: Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege, Extrablatt Oktober 1998: 1-4

[326] Technische Regeln für Gefahrstoffe-TRGS 525, Teil 3 in Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege, Extrablatt April 1999:1-6

Nach TRGS 402 ist es zulässig, in einem Gasgemisch routinemäßig die Konzentration einer Substanz als Leitsubstanz zu messen und damit auf die Konzentration der anderen Gase zu schließen. Voraussetzung sind genaue Kenntnisse über das Verhalten der einzelnen Komponenten des Gemisches. Eine Ulmer Arbeitsgruppe untersuchte 1998 die Korrelation zwischen Lachgas und den Konzentrationen von Enflurane respektive Desfluran[(INN)] und kam zu dem Ergebnis, dass Lachgas als Leitsubstanz der Arbeitsplatzbelastung dienen kann.[327]

Da die Belastung mit Narkotika als solche messbar ist, eine gesundheitliche Gefährdung durch dieselben erwiesen scheint und entsprechende Grenzwerte etabliert wurden, beschäftigten sich viele Disziplinen mit der Suche nach dem geeigneten Monitoringverfahren. So verglichen britische Anästhesisten die Lachgas- Konzentrationen in der Raumluft mit der „tatsächlichen“ Belastung, gemessen als Blutspiegel des Personals.[328] Neben sehr unterschiedlichen Belastungen der einzelnen Fachdisziplinen (HNO-Ärzte > Anästhesist > OP-Springer) zeigte sich in entsprechend gut klimatisierten OP-Sälen eine deutliche Reduktion der Schadstoffbelastung im Vergleich zu Räumen mit geringer Luftumwälzungsrate.

Italienische Arbeitsmediziner zeigten, dass die Urinkonzentration von Lachgas ein valider Marker für die Exposition mit Lachgas sein kann und schlugen die Definition eines biologischen Expositionsindex (BEI) vor.

---

[327] Marx, T., Zwing, N., Köble, R., Fröba, G., Klampp, D., Georgieff, M. (1998) Lachgas als Leitsubstanz zur Beurteilung der Arbeitsplatzbelastung mit Narkosegasen. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther **33**: 27-31

[328] Krapez, J. R., Saloojee, Y., Hinds, C. J., Hackett, G. H., Cole, P. V. (1980) Blood concentrations of nitrous oxide in theatre personnel. Br J Anaesth **52**: 1143-1148

Ein BEI von 55 µg/L entspricht nach ihren Messungen einer Exposition von 100 ppm nach vier Stunden.[329]

Weitere Arbeiten mit Berechnungen entsprechender Expositionsindices folgten, wobei sich vielfach Überschreitungen der gesetzlichen Grenzwerte fanden.[330]

Für Isofluran befanden deutsche Arbeitsmediziner das Biomonitoring mit der Bestimmung von Blutkonzentrationen als zu ungenau, da kurzfristige Belastungsspitzen sich nicht entsprechend abbilden ließen.[331]

Untersuchungen zur Arbeitsplatzbelastung mit Inhalationsanästhetika gibt es reichlich. Allerdings muss man einschränkend erwähnen, dass die Arbeiten aus den Achtziger Jahren im Vergleich zu heutigen wegen schlechterer Klimatechnik ungleich höhere Konzentrationswerte fanden und damit nicht mehr als repräsentativ angesehen werden können. Vergleichbare Raumluftbelastungen finden sich heute in aller Regel höchstens noch in diagnostischen Bereichen, wie z.B. in manchen Endoskopieräumen, in denen „mal eben schnell“ eine Narkose gebraucht wird. Da diese für den Narkosebetrieb jedoch gar nicht ausgelegt sind, fehlt es an entsprechenden Absaugungsystemen und Klimaanlagen.

In Deutschland regelt die DIN 1946 für „Raumlufttechnische Anlagen in Krankenhäusern“ den Betrieb von Klimaanlagen auch für OP-Bereiche. Danach wird für Operationssäle unabhängig von der Grundfläche ein Außenluftvolumenstrom von 1200 m^3/ Stunde verlangt.

---

[329] Imbriani, M., Ghittori, S., Pezzagno, G., Capodaglio, E. (1988) Nitrous oxide in urine as biological index of exposure in operating room personnel. Appl Ind Hyg **3**: 223-226

[330] Trevisan, A., Gori, G. P. (1990) Biological Monitoring of nitrous oxide exposure in surgical areas. Am J Indust Med **17**: 357-362

[331] Korn, M., Geisel, B. (1991) Die Narkosegasbelastung in Operationssälen und Möglichkeiten für das Umgebungs- und Biomonitoring. Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed **26**: 312-321

Für Aufwachräume ist ein 10 bis 12-facher Luftwechsel vorgeschrieben. Des weiteren sind Narkosegasabsaugungen nach DIN 13260 vorgeschrieben, deren Kapazität zwischen 40 und 60 Litern/min liegt.[320]

Seit dem 1.1.1996 gilt in Deutschland die europäische Norm EN 740, nach der neue Narkosegeräte ausgerüstet sein müssen.

Während bei Narkosegasabsaugungen nach DIN 13260 die Schadstoffkonzentration in Abhängigkeit vom Frischgasflow stark variierte, findet sich eine solche Abhängigkeit für die neueren Anlagen nach EN 740 nicht mehr.[332]

Quellen für freigesetzte Anästhesiegase sind in erster Linie Leckagen an festen Installationen und Narkosegeräten, ungenügende Absaugsysteme und undichte Konnektionen. Geräteleckagen kleiner 100 ml/min werden als ausreichend für den anästhesiologischen Arbeitsplatz befunden, Leckagen kleiner als 50 ml/min beeinflussen die Raumluftbelastung nicht.[333] Leckagen an den festen Installationen wie Wandanschlüssen, Säulen und Gasleitungen führen auch jenseits des eigentlichen Anästhesiebetriebs zu kontinuierlichen Belastungen der Arbeitsräume.[334]

Nach der entsprechenden Norm 13260 für Versorgungsanlagen für medizinische Gase werden bei der technischen Überprüfung Undichtigkeiten bis zu 250 ml/min, an den Steckverbindungen gar bis zu 1000 ml/min toleriert. Anästhesieverfahren, entsprechende Wartung und sachgerechter Umgang mit dem Equipment sowie die

---

[332] Marx, T., Fröba, G., Zwing, M., Knobloch, V., Georgieff, M. (1997) Effektivität der Narkosegasabsaugung nach EN 740 unter Berücksichtigung der Geräteleckage und des Frischgasflows. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther **32**: 101-104

[333] Berner, O. (1978) Concentration and elimination of anaesthetic gases in operating theatres. Influence of anaesthetic apparatus leckages. Acta Anaesthesiol Scand **22**: 46-54

[334] Rainbauer, H. (1997) Narkosegase. Sichere Arbeit **2**: 26-29

Erfahrung bzw. manuelle Geschicklichkeit des Anästhesisten beeinflussen erheblich den Emissionsgrad.

So kamen mehrere Arbeitsgruppen zu dem Ergebnis, dass bei Kindernarkosen nahezu regelhaft die Grenzwerte für eine maximale Arbeitsplatzbelastung überschritten werden, insbesondere wenn es sich um Maskennarkosen oder Narkosen bei sehr kleinen Kindern handelt.[335] [336] [337] [338]

Blockbare Tuben sind wegen der geringeren Narkosegasbelastung eindeutig zu präferieren.[339] [340] Höhere Belastungen entfallen auch auf quasi offene Narkosen in der HNO [341] oder bei Bronchosko-

[335] Pothmann, W., Shimada, K., Goerig, M., Fuhlrott, M., Schulte am Esch, J. (1991) Belastungen des Arbeitsplatzes durch Narkosegase. Ursachen und Prävention. Anästhesist **40**: 339-346

[336] Wood, C., Ewen, A., Goresky, G. (1992) Exposure of operating room personnel to nitrous oxide during paediatric anaesthesia. Can J Anaesth **39**: 682-686

[337] Meier, A., Jost, M., Rüegger, M., Knutti, R., Schlatter, Ch. (1995) Narkosegasbelastung des Personals in der Kinderanästhesie. Anästhesist **44**: 154-162

[338] Chang, W. P., Kau, C-W., Hseu, Sh-Sh. (1997) Exposure of anesthesiologists to nitrous oxide during pediatric anesthesia. Indust Health **35**: 112-118

[339] Khine, H. H., Corddry, D. H., Kettrick, R. G., Martin, T. M., McCloskey, J. J., Rose, J. B., Theroux, M. C., Zagnoev, M. (1997) Comparison of cuffed and uncuffed endotracheal tubes in young children during general anesthesia. Anesthesiology **86**: 627-631

[340] Byhahn, C., Westphal, K., Wilke, H-J., Lischke, V. (1998) Narkosegasbelastung während der inhalativen Maskeneinleitung und bei Verwendung verschiedener Typen von Endotrachealtuben. Anästhesiol Intensivmed **39**: 627-632

[341] Gilly, H., Lex, C., Steinbereithner, K. (1991) Narkosegasbelastung im OP- ein ungelöstes Problem? Anaesthesist **40**: 629-637

pien.[342] Larynxmasken führen ebenfalls zu relativ hohen Leckagen.[343] Banale menschliche Fehler, wie nicht konnektierte Absaugsysteme, fanden sich gelegentlich als Ursache für exzessive Messwertüberschreitungen.[344] Hingegen führt die konsequente Nutzung der *low-flow*-Anästhesie zu einer deutlichen Reduktion der Arbeitsplatzbelastung, was sowohl ökonomisch als auch ökologisch sinnvoll ist.[345] [346]

Überraschenderweise führt die Benutzung des Combitube nicht zu übermäßiger Arbeitsplatzbelastung oder gar zur Überschreitung der zulässigen MAK-Werte.[347] Kritikpunkte an dieser letzten Untersuchung umfassen allerdings den nur unsicheren Aspirationsschutz bei geplanten Operationen (Laparoskopien), den Einsatz von Lachgas generell bei dieser Art Eingriff, noch dazu in einer Größenordnung von 65%, und die Verwendung der *High-Flow*-Technik trotz ausreichend moderner Anästhesiegeräte (Cicero®).

---

[342] Baillot, A., Brünner, M., Diepenbrock, F., Sander, J. (1994) Belastung der Operationsluft mit Narkosegasen in Abhängigkeit von Klimatechnik und Narkoseverfahren. Zbl Hyg **195**: 299-305

[343] Hoerauf, K. H., Wallner, T., Akça O., Taslimi, R., Sessler, D. I. (1999) Exposure to Sevoflurane and nitrous oxide during four different methods of anesthetic induction. Anesth Analg **88**: 925-929

[344] Kanmura, Y., Sakai, J., Yoshinaka, H., Shirao, K. (1999) Causes of nitrous oxide contamination in operating rooms. Anesthesiology **90**: 693-696

[345] Baum, J. (1992) Ein Plädoyer für die Niedrigflußnarkose. Bemerkungen zur Arbeit von H. Gilly. Anästhesist **41**: 503-504

[346] Imberti, R., Preseglio, I., Imbriani, M., Ghittori, S., Cimino, F., Mapelli, A. (1995) Low flow anaesthesia reduces occupational exposure to inhalation anaesthetics. Environmental and biological measurements in operating room personnel. Acta Anaesthesiol Scand **39**: 586-591

[347] Hoerauf, K. H., Hartmann, T., Acimovic, S., Kopp, A., Wiesner, G., Gustorff, B., Jellinek, H., Krafft, P. (2001) Waste gas exposure to Sevoflurane and nitrous oxide during anaesthesia using the oesophago-tracheal combitube small adult. Br J Anaesth **86**: 124-126

Unter Beachtung der in Deutschland gültigen Sicherheitsstandards führt der Gebrauch suffizienter Klimatechnik und Narkosegasabsaugungen neueren Typs sowie der konsequente Einsatz der *low-flow*-Technik nicht zu erhöhten Arbeitsplatzkonzentrationen.[348]

Was die Belastung des Anästhesiepersonals in Aufwachräumen betrifft, so konnten bei entsprechender Raumlüftung die in Deutschland festgelegten Grenzwerte zum Teil um ein Vielfaches unterschritten werden.[349] [350]

In einer amerikanischen Studie wurden die NIOSH-Grenzwerte von 25 ppm jedoch offensichtlich unter bestimmten Umständen überschritten.[351] Die Unterschiede lassen sich in diesem Falle leicht erklären. Neben dem ohnehin niedrigeren Grenzwert (25 versus 100 ppm) waren zudem die Luftwechsel in der untersuchten Klinik durch einen hohen Umluftanteil geringer. Auch wurden in der vorgestellten Untersuchung etwa 50% der im Aufwachraum betreuten Patienten erst dort extubiert, was in Deutschland unüblich ist. Eine modernere Klima- und Lüftungstechnik und frühzeitiges Abschalten des Lachgaszufluss im OP vor der Ausleitung erbrachten in einer anderen Arbeit ähnliche Ergebnisse wie in Deutschland.[352]

---

[348] Hoerauf, K., Koller, Ch., Wiesner, G., Taeger, K., Hobbhahn, J. (1995) Lachgasexposition des OP-Personals bei Intubationsnarkosen. Gesundh Wes **57**: 92-96

[349] Hoerauf, K., Koller, Ch., Fröhlich, D., Taeger, K., Hobbhahn, J. (1995) Lachgasexposition des Aufwachraumpersonals unter moderner Klimatechnik. Anästhesist **44**: 590-594

[350] Westphal, K., Byhahn, C., Strouhal, U., Wilke, H. J., Lischke, V., Behne, M. (1998) Exposition des Aufwachraumpersonals mit Inhalationsanästhetika. Anaesthesiol Reanimat 23: 157-160

[351] Sessler, D. I., Badgwell, J. M. (1998) Exposure of postoperative nurses to exhaled anesthetic gases. Anesth Analg **87**: 1083-1088

[352] McGregor, D. G., Senjem, D. H., Mazze, R. I. (1999) Trace nitrous oxide levels in the postanesthesia care unit. Anesth Analg **89**: 472-475

Bedenklich muten dagegen in der heutigen Zeit schon Veröffentlichungen wie jene aus Großbritannien an, wo *Newton und Kollegen* die Lachgasexposition von 13 Hebammen im Kreißsaal untersuchten und dabei eine kurzfristige Überschreitung des COSHH- Wertes (*Control of Substances Hazardous to Health*) von 100 ppm um ein Vielfaches bei drei Probandinnen messen konnten.[353] Die Überschreitung des Grenzwertes war hierbei bedingt durch exzessiven Gebrauch von Entonox durch die Kreißenden sowie durch mangelhafte Klimatechnik im Bereich eines alten Gebäudes.

Dabei schien man 1990 in Großbritannien selbst im veterinärmedizinischen Bereich schon weiter zu sein: Obgleich es zu dieser Zeit in Großbritannien noch gar keine Grenzwerte für Lachgas und Halothan gab und obwohl die überwiegende Zahl der untersuchten Narkosen in Praxisräumen stattfand, konnten für Lachgas in 86% Schichtmittelwerte unterhalb 100 ppm bestimmt werden.[354]

Während sich also durch technische Entwicklungen (verbesserte Narkosegasabsaugung, neuere Narkosegerätegenerationen mit niedrigeren Leckagen) und auch durch Entwicklung der Anästhesietechniken (*low-* und *minimal-flow-* Anästhesie) das Problem der Narkosegasbelastung in den letzten Jahren deutlich reduziert hat, bleibt aus der Sicht des betroffenen Personals weiterhin die Forderung bestehen, die Schadstoffbelastung am Arbeitsplatz und die damit verbundenen gesundheitlichen Risiken auf ein absolutes Minimum zu beschränken. Schließlich lassen sich im Tierversuch kokarzinogene Faktoren wie „Stress“, Rauchen, Störungen im Tag-Nacht-Rhythmus etc. demonstrieren, die für den Menschen bei der hohen Variabilität seiner genetischen Möglichkeiten und individueller Risikofaktoren in ihrer Summe nicht abzuschätzen sind.

---

[353] Newton, C., Fitz-Henry, J., Bogod, D. (1999) The occupational exposure of midwives to nitrous oxide- a comparison between two labour suites. Int J Obstet Anesth **8:** 7-10

[354] Gardner, R. J., Hampton, J., Causton, J. S. (1991) Inhalation anaesthetics-exposure and control during veterinary surgery. Ann Occup Hyg **35**: 377-388

In den Neunziger Jahren konnte man sicher noch folgende Argumentation nachvollziehen: „Somit gilt für die chronische Nutzen-Schaden-Abwägung, wie dies auch in vielen anderen Bereichen des modernen Lebens gilt: Deren unbestreitbarem Nutzen (für den behandelten Patienten) steht ein geringes, womöglich vernachlässigbares Risiko (für den Anwender) gegenüber.“ [355]

Eine zeitgemäßere Einstellung spiegelt sich sicher in der Idee, eine komplette Überarbeitung des Arbeitsplatzes OP und Anästhesie unter arbeitsschutztechnischen wie ergonomischen Gesichtspunkten anzustreben, mit dem Ziel, alle vorhandenen Belastungen so weit als möglich zu reduzieren.[356] [357]

Ob dazu auch das Abschalten einer zentralen Lachgasanlage gehört, was im Jahr 2030 sowieso unumgänglich sein wird, mag derzeit für viele Krankenhäuser vielleicht noch indiskutabel sein. Aber ausweichen werden sie dieser Entwicklung nicht können.

---

[355] Conzen, P. (1994) Gesundheitliche Risiken von Inhalationsanästhetika. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther **29**: 10-17

[356] Hagemann, H., Winter, C- G. (1994) Narkosegasbelastungen am Arbeitsplatz Anästhesie. Differenzierungsmöglichkeiten und Belastungsstrukturen. Anästhesiol Intensivmed **35**: 191-197

[357] Marx, T. (1998) Belastungen des Arbeitsplatzes und der Umwelt mit Narkosegasen. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed **33**: 64-75

18 Narkosen mit niedrigem Frischgasfluss

Wie bereits aus dem vorangegangenen Kapitel zu ersehen ist, besteht eine Möglichkeit, die Arbeitsplatzbelastung mit Inhalationsanästhetika zu reduzieren durch eine konsequenten Anwendung der *low-* bzw. *minimal-flow-* Technik. Die Terminologie für die Niedrigflussnarkose kann sich dabei entweder am Rückatmungsanteil oder am Frischgasfluss orientieren. Das Maß der Rückatmung wird zum einen durch den individuellen Uptake des Patienten, das Beatmungsmuster und die Systemgeometrie, zum anderen aber auch vom eingestellten Frischgasfluss bestimmt. Da der Anteil der rückgeatmeten Luft in erster Linie vom Patienten abhängig ist (Säugling versus Erwachsener), kann der Begriff der Niedrigflussnarkose eigentlich nur eindeutig über den Anteil der Rückatemluft definiert werden. Dieser beträgt im halbgeschlossenen System mindestens 50%.

Differenziert man nach der Einstellung des Frischgasflusses, so versteht man unter der *low-flow-* Anästhesie im halbgeschlossenen System eine solche mit bis zu 1000 ml/min Frischgasfluss, während der Frischgasfluss beim *minimal-flow* bis zu 500 ml/min beträgt. Nicht zu verwechseln ist diese Narkosetechnik mit der Narkose im geschlossenen System, bei der der Frischgasflow der jeweils individuellen Gesamtgasaufnahme bei einem Rückatmungsanteil von 100% entspricht.

Während eine Flowreduktion auf 1 Liter/min. auch mit den Gasdosiereinrichtungen älterer Geräte möglich ist, ist die *minimal-flow-*Technik mit optimaler Rückatmung erst bei Geräten der neueren Generation überhaupt möglich. Unabhängig von den gerätetechnischen Vorraussetzungen, die erfüllt sein müssen, stellt die Technik der Niedrigflussnarkose hohe Anforderungen an die Gerätepflege und an die Kenntnisse des Anästhesisten über die Besonderheiten der Aufnahme und Verteilung der eingesetzten Gase.

Während der Sauerstoffverbrauch bei stabilen Kreislaufverhältnissen unter der Narkose in etwa konstant bleibt, folgt die Lachgasaufnahme wegen der pharmakokinetischen Besonderheiten nahezu einer Exponentialfunktion.[358] Bei Niedrigflussnarkosen nimmt das aus dem System abströmende Überschussgasvolumen ab, der größte Teil des ausgeatmeten Gasvolumens verbleibt im System. Es wird vermischt mit dem geringeren Frischgasvolumen und anschließend dem Patienten wieder zugeführt. Die Zusammensetzung des Narkosegases wird also wesentlich von der Zusammensetzung der Ausatemluft bestimmt.

Dadurch dass Lachgas aber in hohem Maße aus den Alveolen ins Blut und von dort in alle Gewebe diffundiert, kommt es zu einer sukzessiven Verminderung des ausgeatmeten Volumens und damit zu einer „Instabilität“, die nur durch eine entsprechend lange Initialphase mit hohem Frischgasfluss verhindert werden kann. Der Verzicht auf Lachgas ermöglicht eine deutliche Verkürzung dieser Initialphase, da weder die Notwendigkeit zur Denitrogenisierung des Systems besteht, noch die Anpassung an den hohen Lachgasuptake erfolgen muss.[359] [360] Insgesamt ist die Füllung des Systems stabiler. Auch wird durch den Verzicht auf Lachgas bei entsprechend modern ausgerüsteten Narkosegeräten der Schritt möglich zur nicht-quantitativen Narkose im geschlossenen System, da im Frischgas lediglich das verbrauchte Sauerstoffvolumen ersetzt werden muss.

---

[358] Baum, J. (1998) Die Inhalationsnarkose mit niedrigen Frischgasfluß. Praxis der *low-flow* und der *minimal-flow*-Anästhesie sowie der Narkose im geschlossenen System. 3. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, New York

[359] Baum, J. Lachgasfreie Niedrigflußnarkosen Teil 1, Dräger Medizin-Technik aktuell 1/00, 14-15 (Nachdruck eines Originalartikels aus: Anästhesiologie und Reanimation, Heft 3/2000)

[360] Baum J. Lachgasfreie Niedrigflußnarkosen Teil 2, Dräger Medizin-Technik aktuell 2/00, 12-15

Der fehlende Analgetikapart des Lachgases wird durch geringfügige Steigerung der Opioiddosis kompensiert, die hypnotische Komponente durch Steigerung der Inhalationsanästhetikakonzentration um ca. 0,25 MAC.

Das Phänomen der Awareness, trat bei keinem von Baums Patienten auf, obwohl auch eine Nachbeobachtung speziell zu dieser Fragestellung durchgeführt wurde.

Baums Erfahrungen an seinem eigenen Patientengut waren Gegenstand zahlreicher Artikel und Fachvorträge. Eigene Erfahrungen mit lachgasfreien Narkosen, die seit der Beschäftigung mit dem Thema gesammelt wurden, können seine Beobachtungen nur bestätigen.

19 Umweltschädigung

Mögliche Schädigungen der Atmosphäre durch vom Menschen verursachte Emissionen rücken mit zunehmendem Umweltbewusstsein mehr und mehr in den Mittelpunkt der öffentlichen Diskussion. Nachweisbare Schädigungsmechanismen an der Ozonschicht durch die in der Anästhesie verwendeten Gase haben diesen Aspekt aktuell in den Blickpunkt gerückt. Man ist sich nämlich durchaus der Tatsache bewusst, dass das Entsorgen der Narkosegase via Narkosegasabsaugung zwar die Arbeitsplatzbelastung senkt, dass aber dadurch das Problem nicht automatisch aus der Welt geschafft ist, sondern lediglich auf eine andere Ebene verlagert wird. Ob in diesem Zusammenhang Lachgas nämlich nur unter dem Gesichtspunkt der „*political correctness*“[361] auch von Anästhesisten als umweltschädlich und damit fragwürdig gesehen wird, mag dahingestellt sein. Bereits in den Achtziger Jahren war Lachgas zumindest in einigen Editorials und Leserzuschriften anästhesiologischer Zeitschriften in die Kritik geraten.[362] [363]

Gilt Lachgas doch neben den vollhalogenierten Fluorkohlenwasserstoffen als klassischer „Ozonkiller“.[364]

---

[361] Landauer, B. (2001) Zum Neuen Jahr. Editorial. Anästhesiol Intensivmed **42**: 3-4

[362] Sherman, S. J., Cullen, B. (1988) Nitrous oxide and the greenhouse effect. Anesthesiology **68**: 816-817

[363] Logan, M., Farmer, J. G. (1989) Anaesthesia and the ocone layer. Editorial. Br J Anaesth **63**. 645-647

[364] Dickinson, R. E., Cicerone, R. J. (1986) Future global warming from atmospheric trace gases. Nature **319**: 109-115

Die Ozonschicht hat für das Leben auf der Erde eine zweifache Bedeutung: zum einen absorbiert sie schädliches UV-Licht, zum anderen erzeugt die in der Stratosphäre deponierte Energie eine Aufheizung, die ein Temperaturmaximum in etwa 50 km Höhe bewirkt. Durch diese Temperaturverteilung wird die Luftzirkulation innerhalb der Atmosphäre gesteuert.[364]

Die Ozonschicht hat sich allerdings durch eingreifende menschliche Aktivitäten bereits nachhaltig verändert:

In der Stratosphäre (10-50 km Höhe) führen freie Radikale, z.B. Chlor- und Bromatome aus halogenierten Kohlenwasserstoffverbindungen zu einem Abbau der Ozonschicht, welcher sich in 30-50 km Höhe am stärksten auswirkt. Je nach geographischer Breite hat in den letzten 20 Jahren die Dicke der Ozonschicht auf diese Weise allein um 2-3% abgenommen.[365]

In der Troposphäre verursacht der Mensch durch Schadstoffemissionen einen genau umgekehrten Effekt. Insbesondere durch photochemische Reaktionen der Stickoxide, die zum größten Teil aus den Abgasen von Kraftfahrzeugen stammen, stieg der Ozongehalt stark an. In dieser Höhe ist jedoch der Effekt des Ozons alles andere als positiv zu werten: Ozon ist ein starkes Oxidationsmittel und gilt in Konzentrationen oberhalb 100 ppb als gesundheitsschädlich, insbesondere Atemwegskomplikationen treten gehäuft auf.[366] Durch die induzierten Veränderungen kommt es zu einer Destabilisierung des Temperaturgefälles mit Abkühlung in der Höhe und Erwärmung am Boden und damit zur Verstärkung des Treibhauseffektes. Pessimis-

---

[365] Radke, J., Fabian, P. (1991) Die Ozonschicht und ihre Beeinflussung durch N_2O und Inhalationsanästhetika. Anästhesist **40**: 429-433

[366] Beck, J. P., Krzyzanowski, M., Koffi, B. (1999) Tropospheric Ozone in the European Union. The consolidated report. Report to the European Commission by the European Environment Agency. European Communities pp.44-45

tische Schätzungen gehen von weltweit 700.000 Toten jährlich als Folge der weltweiten Klimaveränderungen aus.[367]

Lachgas führt zu einer Aggravierung beider Phänomene: als relativ inertes Gas mit einer Lebensdauer von 150 Jahren steigt es in die Stratosphäre auf, wo es proteolytisch gespalten wird und mit Sauerstoff zu Stickoxid reagieren kann. NO selbst spielt eine Rolle beim Abbau des stratosphärischen Ozons. Des weiteren trägt Lachgas in nicht unerheblichem Maße zum Treibhauseffekt bei, da es Wärme zur Erdoberfläche zurückstrahlt.

Nach Modellrechnungen nimmt die troposphärische N_2O-Konzentration jährlich um 0,25% zu. Die durch Lachgas verursachte Abnahme der Ozonschicht in 100 Jahren wird mit 1,7% angegeben. Der Anteil medizinischer Lachgasemissionen liegt nach groben Schätzungen bei nur etwa 1% des weltweiten Ausstoßes bzw. 1 Milliarden Liter und trägt zu etwa 0,05% zum Treibhauseffekt bei. Großzügigere Schätzungen, ausgehend vom britischen Lachgasgebrauch, gehen von bis zu 3% am Gesamtanteil aus.[368] Im Vergleich zum Treibhausgas Nr.1 Kohlendioxid hat Lachgas die zweihundertfache wärmeabsorbierende Kapazität.

Aufgrund dieses erheblichen Einflusses auf den Treibhauseffekt und den Ozongehalt der Atmosphäre wurde 1992 auf einer Konferenz in Kopenhagen Lachgas zusammen mit den halogenierten Kohlenwasserstoffen in die Liste der Substanzen aufgenommen, deren Herstellung und Gebrauch ab dem Jahr 2030 verboten sind.

---

[367] Working Group on Public Health and Fossil-Fuel Combustion. (1997) Short term improvement in public health from global-climate policies on fossil-fuel combustion: an interim report. Lancet **350**: 1341-1349

[368] Ratcliff, A. (1991) The contribution of medical nitrous oxide to the greenhouse effect. Health Trends **23:** 119-120

Da circa 89% der Treibhausgase biogenen Ursprungs sind, soll durch eine Begrenzung industrieller Produktionen wenigstens dieser Anteil an den Umweltfolgen reduziert werden.[369]

Empfehlungen gehen natürlich auch dahin, den Lachgasanteil in der Landwirtschaft durch rationaleren Einsatz von Düngemitteln (statt der relativ häufigen Überdüngung) zu vermindern, doch hier dürfte der Ansatz noch schwieriger sein, da sich diese Phänomene faktisch jeder Kontrolle entziehen.

Der Anteil der Anästhesie am globalen Lachgas- Problem ist sicher nicht groß, aber er sollte nichtsdestoweniger ernst genommen werden. Eine Suche nach Alternativen scheint erforderlich, allein weil die gesetzlichen Vorgaben durch die Kopenhagener Beschlüsse und das Kioto-Protokoll bindend sind.

Bereits heute gelten daher folgende Ansätze:

1. verstärkter Einsatz von Lokal- und Regionalanästhesien
2. konsequenter Einsatz von *low-flow* und *minimal-flow*- Anästhesien
3. TIVA statt Inhalationsanästhesien
4. Einsatz von Xenon in speziellen ausgewählten Fällen

[369] Oelhaf, H.(1999) Verteilung, Trends und Chemie von Spurengasen. pp 38-56. In: Zellner R., Peter T., Dämmer K., Quintern L. (Hrsg.) 10 Jahre Deutsche Ozonforschung (1989-1999). Eine Dokumentation des Ozonforschungsprogramms des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, 1. Auflage, Verlag für Marketing und Forschung, Worms

Trotz der vorhandenen technischen Möglichkeiten wird die *low-flow-* Technik noch nicht konsequent genug betrieben, wie auch aus den Untersuchungen zur Arbeitsplatzbelastung hervorgeht. Ob aus Unwissenheit, Bequemlichkeit oder aus Angst vor eventuellen negativen Konsequenzen für den Patienten, spielt dabei im Ergebnis keine Rolle. Wichtig ist eine konsequente Schulung und Fortbildung des gesamten Anästhesiepersonals, eine entsprechende technische Weiterentwicklung auf dem Gebiet der Narkosegeräte, aber auch eine suffiziente „Gerätepflege“ vor Ort, die es ermöglicht, die schon jetzt bestehenden Gerätestandards auszunutzen.

Während sich die Verwendung von Xenon noch in der Erprobungsphase befindet und eine breite Anwendung sich allein ob des exorbitanten Preises bislang noch nicht durchsetzen konnte, ist auch der flächendeckende Einsatz der TIVA nicht unumstritten. Die bei der Metabolisierung von Propofol anfallenden Phenole und deren Abbauprodukte, deren Toxizität und genaue Lebensdauer nicht bekannt sind, gelangen letztlich in das Abwasser. Auch hier besteht sicherlich weiterer Klärungsbedarf bezüglich der Langzeitfolgen, damit ein Umstieg von der Gasnarkose auf TIVA nicht eine Verlagerung des Umweltproblems auf eine andere Ebene mit sich bringt.

20 Xenon als Alternative?

Während Lachgas schon seit über 150 Jahren einen Platz in der Schmerzbekämpfung besetzt hat, sind die analgetischen Eigenschaften von Xenon seit den Vierziger Jahren bekannt. Der Einsatz zur Narkose erfolgte erstmals 1951 durch *Cullen*. Doch erst in den letzten 10-15 Jahren rückte Xenon als neuartiges gasförmiges Anästhetikum in den Blickpunkt und wird von den meisten Autoren euphorisch als neues ideales Anästhetikum gefeiert.

Xenon (Xe) ist ein Edelgas und trägt die Ordnungszahl 54. Es ist nicht toxisch und nicht explosiv. Ob seines großen Molekulargewichtes ist es circa 5 mal schwerer als Luft, in der es allerdings nur zu etwa 0,0000087 Prozent enthalten ist. Industriell kann es durch Luftverflüssigung und anschließende fraktionierte Destillation gewonnen werden. Die Lagerung erfolgt in Gaszylindern, ähnlich denen von Sauerstoff. Die kritische Temperatur liegt bei 16,6°C, der Siedepunkt bei -108,2°C. Die MAC wurde mit 71% bestimmt.

Der Blut-Gaskoeffizient liegt bei etwa 0,14, daher flutet es bei Narkosen sehr rasch an und ab. Die Aufwachphase ist im Vergleich zu einer herkömmlichen balancierten Anästhesie, beispielsweise mit Sevofluran und Lachgas, etwa 3 bis 4 mal kürzer.[370]

---

[370] Goto, T., Saito, H., Shinkai, M., Nakata, Y., Ichinose, F., Morita, S. (1997) Xenon provides faster emergence from anesthesia than does nitrous oxide-Sevoflurane or nitrous oxide- Isoflurane. Anesthesiology **86**: 1273-1278

Ideal ist die ausgezeichnete hämodynamische Stabilität[371], welche offenbar durch eine zentrale Dämpfung der neurohumoralen Antwort, insbesondere der adrenergen Nebennierenantwort, hervorgerufen wird.[372] Die Wirkung auf die nozizeptiven Aktivitäten der spinalen Hinterhornneurone ist in etwa der von Lachgas vergleichbar; zumindest fanden sich tierexperimentell keine signifikanten Unterschiede.[373]

Der analgetische Effekt von Xenon ist beim Menschen etwa 1,5 fach größer als der von Lachgas.[374] Allerdings konnte die gleiche Studie zeigen, dass auch Xenon häufig zu Übelkeit und Erbrechen führt.

Xenon besitzt neben den analgetischen auch hypnotische Eigenschaften; im Gegensatz zu Lachgas hat es keine zentral aktivierenden Einflüsse auf den BIS.[375] Der große Nachteil von Xenon ist allerdings sein exorbitanter Preis: ein Liter nicht-medizinisches Xenon kostet derzeit auf dem Weltmarkt etwa 10 bis 20 DM. Eine halbwegs ökonomisch vertretbare Anwendung ist faktisch nur im geschlossenen System möglich, wobei die höchsten Kosten hierbei

---

[371] Nakata, Y., Goto, T., Morita, S. (1999) Effects of Xenon on hemodynamic responses to skin incision in humans. Anesthesiology **90**: 406-410

[372] Boomsma, F., Rupreht, J., Man in `T Veld, A. J., de Jong, F. H., Dzoljic, M., Lachmann, B. (1990) Haemodynamic and neurohumoral effects of Xenon anaesthesia. Anaesthesia **45**: 273-278

[373] Utsumi, J., Adachi, T., Miyazaki, Y., Kurata, J., Shibata, M., Murakawa, M., Arai, T., Mori, K. (1997) The effect of Xenon on spinal dorsal horn neurons: a comparison with nitrous oxide. Anesth Analg **84**: 1372-1376.

[374] Petersen-Felix, S., Luginbühl, M., Schnider, T. W., Curatolo, M., Arendt-Nielsen, L., Zbinden, A. M. (1998) Comparison of the analgesic potency of Xenon and nitrous oxide in humans evaluated by experimental pain. Br J Anaesth **81**: 742-747

[375] Nakata, Y., Goto, T., Ishiguro, Y., Terui, K., Niimi, Y., Morita, S. (1999) Xenon suppresses the hypnotic arousal in response to surgical stimulation. J Clin Anesth **11**: 305-309

auf das ‚Flushen und Primen' des Systems entfallen.[376] Die Verwendung eines geschlossenen Systems reduziert dabei den Xenonverbrauch um fast 90%.[377] Vorraussetzung ist allerdings, dass die Denitrogenisierung mit reinem Sauerstoff durchgeführt wird.[378]

Solche Niedrigflussnarkosen würden natürlich auch gleichzeitig das Problem der Arbeitsplatzbelastung minimieren, ein willkommener Nebeneffekt, da der Arbeitsschutz in den letzten drei Jahrzehnten dem krankmachenden Bereich OP und Anästhesie vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt hat.[379] Immerhin konnten fetotoxische Effekte im Gegensatz zu Lachgas nicht nachgewiesen werden.[270]

Doch trotz dieser euphorischen Statements zu Xenon bleiben zwei Punkte zu berücksichtigen: zum einen hat Xenon trotz aller positiver Effekte bislang seine Unbedenklichkeit in großen Studien noch nicht unter Beweis stellen können, sondern war lediglich besonderen Anwendungen vorbehalten.[380] Zum anderen ist Xenon ein sehr seltenes Element, das allein aus diesem Grund sicher nicht die breite Anwendung der jetzigen Inhalationsanästhetika finden wird. Rückgewinnungsprozesse mögen ein erster Schritt sein, aber inwieweit damit die Bedürfnisse des Marktes auf Dauer befriedigt werden können, darüber kann man nur spekulieren.[381]

---

[376] Nakata, Y., Goto, T., Niimi, Y., Morita, S. (1999) Cost analysis of Xenon anesthesia: a comparison with nitrous oxide-Isoflurane and nitrous-oxide-Sevoflurane anesthesia. J Clin Anesth **11**: 477-481

[377] Reinelt, H., Marx, T., Schirmer, U., Schmidt, M. (2000) Xenon expenditure and nitrogen accumulation in closed system anaesthesia. Anaesthesia **55**: 1-5

[378] Baum, J. (1997) Niedrigflußnarkosen mit Xenon. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther **32**: 51-54

[379] Marx, T. (1998) Belastung von Arbeitsplatz und Umwelt mit Narkosegasen. Z Allg Med **75**: 192-196

[380] Georgieff, M., Mückter, H., Fröba, G., Bäder, S., Liebl, B., Marx, T. (1997) Xenon statt Lachgas? Dt Ärztebl **94**: 34-35

[381] Bäder, S., Brand, T. (1997) Rückgewinnung volatiler und gasförmiger Anästhetika. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther **32**: 46-48

Wird doch die Weltproduktion an Xenon nahezu vollständig zu industriellen Zwecken, vor allem zur Produktion von Lampen benötigt; einige radioaktive Isotope werden außerdem noch in der Kernforschung verwendet.

Und leider wird unser Gesundheitssystem generell immer weniger bereit sein, Neuerungen zu finanzieren, auch wenn sie noch so genial und sinnvoll sein mögen.

Allein der Gedanke ist jedoch bestechend, dass Xenon faktisch zu keiner Umweltbelastung führt:

„*There is a certain attraction in retrieving a gas from the atmosphere for anesthesia and then allowing it to return there, unchanged in any way.*“ [382]

---

[382] Dingley, J., Ivanova-Stoilova, T.M., Grundler, S., Wall, T. (1999) Xenon: recent developments. Review article. Anaesthesia **54**: 335-346

21 Lachgas und Kosten

In Zeiten eines allgemeinen Sparzwanges im Gesundheitswesen kann es leicht geschehen, dass die Kostenentwicklungen im Krankenhaus ausschließlich isoliert nach bestimmten einzelnen Kosten gesehen werden, so zum Beispiel nach Material, eingesetzten Pharmaka und Personal. Dabei wird vielfach aus den Augen verloren, dass zu einer sinnvollen Kostenplanung immer eine Gesamtkostenbetrachtung des Betriebes erforderlich ist, soll eine eventuelle Kostenersparnis sich nicht letztlich als Milchmädchenrechnung entpuppen.

So liegen die Personalkosten im Krankenhaus bei minimal 60 bis 70% der Gesamtkosten, während die Sachkosten sich auf 30 bis 40% belaufen; auf Anästhesieabteilungen trifft das ebenso zu. Die Höhe der Personalkosten ist natürlich direkt abhängig von der personellen Ausstattung, die Höhe der Sachkosten u.a. von der Zuordnung einzelner Kosten zu bestimmten Abteilungs-Budgets (intraoperative Antibiotikaprophylaxen, Gabe von Blutprodukten usw.).[383]

Einsparpotentiale liegen hier vor allem auf dem Gebiet der Antibiotikaprophylaxen und Blutprodukte und erst in zweiter Linie bei den anästhesierelevanten Medikamenten, insbesondere den Muskelrelaxantien. Trotzdem addieren sich die einzelnen Posten natürlich ob ihrer Menge auch durchaus zu relevanten Summen.

So verblüfft es natürlich nicht, dass Lachgas vordergründig zunächst zu Einsparungen beim Verbrauch von anderen Anästhetika und damit zu einer Kostenersparnis führt. So sinkt der Verbrauch von Propofol und Alfentanil bei einer TIVA signifikant, ohne dass

---

[383] Bach, A. (1998) Kosten von Sevofluran im gesamten perioperativen Umfeld. Anaesthesist **47** (Suppl 1) : 87-96

sich dabei die postoperative Komplikationsrate erhöht.[384] Auch die neuen Inhalationsanästhetika (hier: Sevofluran) werden eingespart; durch Lachgaszusatz kommt es angeblich sogar zu einer Verkürzung der Aufwachphase.[385] Allerdings wurde diese Studie mit einem Frischgasfluss von 3 Litern durchgeführt, was sicherlich schon genug Ansätze zur Kritik bietet. Dürfte doch die Ersparnis von Sevofluran in diesem Fall bei einer konsequenten *low-flow*-Narkose sicher größer ausfallen, als durch die Hinzunahme von Lachgas.

Betrachtet man nun einige Lachgasspezifische Besonderheiten, so wird der kostensparende Effekt von Lachgas weiter relativiert. Da Lachgasflaschen routinemäßig aus Sicherheitsgründen bei einer Restfüllung von 20% ausgetauscht werden, stehen pro Flasche maximal 80% des Inhalts zur Narkose zur Verfügung. Je nach Alter und Zustand der Lachgasanlage und der Narkosegeräte kommen außerdem leicht Verluste durch Leckagen hinzu, die den eigentlichen Lachgasverbrauch nahezu erreichen können.[386] Schließlich entstehen durch das Betreiben und die jährliche Wartung der Anlage, sowie die nach TRGS durchzuführenden Messungen Kosten, die in aller Regel in keiner Sachkostenrechnung so direkt auftauchen, aber nicht unerheblich sind.

Schwierig bis gar nicht zu quantifizieren sind die möglichen Kosten, die durch postoperative Übelkeit und Erbrechen und damit verbundene verlängerte Überwachungszeit im Aufwachraum und gegebenenfalls Medikamentengabe verursacht werden.

---

[384] Heath, K. J., Sadler, P., Winn, J. H., McFadzean, W. A. (1996) Nitrous oxide reduces the cost of intravenous anaesthesia. Eur J Anaesthesiol **13**: 369-372

[385] Jakobsson, J., Heidvall, M., Davidson, S. (1999) The Sevoflurane-sparing effect of nitrous oxide: a clinical study. Acta Anaesthesiol Scand **43**: 411-414

[386] Baum, J. (1999) Narkosesteuerung und Ökonomie. Vortrag anlässlich des Symposiums „Aktuelle Trends in der intravenösen Anästhesie, Kloster Eberbach, Deutschland, 18.9.1999

Es gibt lediglich allgemeine Berechnungen aus dem Bereich der gynäkologischen Eingriffe, wonach sich Mehrkosten in Höhe von £ 4,68 (ca. 10,30 DM) ergeben pro Patientin, die an PONV leidet.[387] Einberechnet werden können auch nur schwer die möglichen Folgen für den Darm, der durch intraoperative Lachgasdiffusion womöglich einer verlängerten Atonie anheimfällt.

[387] Hirsch, J. (1994) Impact of postoperative nausea and vomiting in the surgical setting. Anaesthesia **49** (Suppl): 30-33

22 Stand der Literatur

Viel wurde zu Lachgas geschrieben und immer wieder fand sich auch ein Übersichtsartikel, der den aktuellen Stand des Wissens, gefärbt durch die etwas persönliche Bewertung, zusammenfasste. So resümierte *Eger* 1986 den Status von Lachgas: „*The era when we considered nitrous oxide to be an ideal anesthetic is past.*“ [388]

Er empfahl den Gebrauch von Lachgas nach wie vor zur inhalativen Anästhesieeinleitung (vor allem bei Kindern), bei kurzen Eingriffen und vor der Narkoseausleitung, um Anästhetika mit besserer Löslichkeit auszuwaschen. Nach Alternativen sollte man hingegen suchen bei Patienten mit schweren Lungenerkrankungen bzw. solchen, die als Risikopatienten für eine Luftembolie gelten oder die durch die Gasexpansion in luftgefüllten Räumen gefährdet sind, bei Eingriffen mit Risiko von Übelkeit und Erbrechen, bei Schwangeren, bei langen bzw. repetitiven Eingriffen in kurzen zeitlichen Abständen und bei Patienten mit schweren Infektionen oder Immunschwächen. Insgesamt warnt er vor dem unreflektierten und automatischen Gebrauch.

Zwei Jahre später stellte sich eine Autorengruppe die Frage, ob ein Luft-Sauerstoffgemisch als Trägergas die Sauerstoff-Lachgasmischung ersetzen sollte und kam zu dem Ergebnis, dass das alternative Trägergas nicht die Gefahr hypoxischer Gasgemische in sich trage, dass aber Lachgas durchaus in bestimmten indizierten Fällen benutzt werden solle.[389]

---

[388] Eger II, E. I., Gaskey, N. J. (1986) A review of the present status of nitrous oxide. J Ass Nurse Anesth **54**: 29-36

[389] Moseley, H., Kumar, A. Y., Shankar, B., Rao, P. S., Homi, J. (1987) Should air-oxygen replace nitrous oxide- oxygen in general anaesthesia? Anaesthesia **42**: 609-612

Nach einer Studie an 270 Patienten, in der *Eger* keine erhöhte Morbidität oder Mortalität nach lachgashaltigen Narkosen fand, kam er zu dem Ergebnis, dass trotz der möglichen Nebenwirkungen der Substanz bei elektiven Eingriffen das Risiko für schwere Komplikationen durch Lachgas nicht vergrößert werde, was er als Argument für den weiteren Einsatz verbucht.[390]

Auch auf dem 24. Zentraleuropäischen Anästhesiekongress 1995 in Wien kam man zu dem Ergebnis, dass die Vorbehalte gegen Lachgas zu relativieren seien und man der Substanz nach mehr als 150 Jahren Nutzung die Unbedenklichkeit bescheinigen könne.[391]

Zweifel an der Sicherheit von Lachgas lässt ein Übersichtsartikel von *Brownlie* und *Walters* [392] aufkommen, der bereits zu dem Ergebnis kommt, dass nach dem besseren Verständnis der Pharmakologie und dem Wissen um unerwünschte Nebenwirkungen die Indikationen für Lachgas definiert werden sollten, damit es seinen Platz im Anästhesieregime behält. Diese Indikationen bleiben die Autoren jedoch schuldig. Auch *Raeder* weist in einer Übersicht darauf hin, dass Lachgas nicht routinemäßig benutzt werden sollte, sondern wie für jedes Medikament spezielle Indikationen, Kontraindikationen und Dosisempfehlungen gelten.[393] Diese werden nur leider nicht definiert.

Ein Editorial aus 1995 stellt den Gebrauch von Lachgas in der Neuroanästhesie als völlig fragwürdig dar und fordert aufgrund der eindeutig negativen Datenlage, dass die Befürworter der Substanz

---

[390] Eger II, E. I., Lampe, G. H., Wauk, L.Z, Whitendale P., Cahalan, M. K., Donegan, J. H. (1990) Clinical pharmacology of nitrous oxide: an argument for its continued use. Anesth Analg **71**: 575-585

[391] Ilias, W. K. (1995) 150 Jahre Lachgas- noch immer unbedenklich. Abstract 24. Zentraleuropäischer Anästhesiekongreß, Wien, Austria 1995

[392] Brownlie, G. S., Walters, F. J. M. (1994) Should we still be using nitrous oxide? Curr Anaesth Critic Care **5**: 109-114

[393] Raeder, J. C. (1996) Nitrous oxide: still a role in anaesthesia? Curr Opin Anaesth **9**: 279-284

eindeutig den Beweis der Unbedenklichkeit erbringen müssten, bevor man sie weiterverwenden könne.[394]

Er fragt:

„...Imagine that I am a pharmaceutical chemist and I have just created a new anesthetic agent for neurosurgical procedures. This drug has very special properties. It produces cerebrovasodilatation and stimulates cerebral metabolism. This drug activates the EEG and has been shown to increase intracranial pressure. Initial animal testing of this drug showed that mice were predisposed to convulsions after receiving subanesthetic doses and in humans abnormal EEG patterns persisted after drug exposure was over. This drug may also predispose patients to post-operative nausea and vomiting due to its stimulatory effects on the sympathetic nervous system, increase in middle ear pressure, gastrointestinal distension and/or activation of the medullary dopaminergic system. Would you use this new anesthetic agent for your next aneurysm clipping or tumor resection? These, of course, are all properties of nitrous oxide “....

Nicht zuletzt resümiert auch *Schirmer* in seinen Empfehlungen für die Anwendung von Lachgas in erster Linie Gründe für den Verzicht und die aus der Literatur bekannten Kontraindikationen, ohne wesentliche Argumente für die Verwendung von Lachgas zu liefern.[395]

Und *James* bringt es ganz einfach auf den Punkt, indem er darauf verweist, dass viele Funktionen von Lachgas von anderen Anästhe-

---

[394] Baughman, V. L. (1995) N_2O: of questionable value. Editorial. J Neurosurg Anesth **7**: 79-81

[395] Schirmer, U. (1998) Lachgas. Entwicklung und heutiger Stellenwert. Anaesthesist **47**: 245-255

tika übernommen werden können, noch dazu mit geringerem Risiko.[396]

Während die Literatur sich scheinbar immer noch ein Hintertürchen offen hält und auf die 150 Jahre alte Tradition verweist, die doch relativ wenig spektakuläre Zwischenfälle vorzuweisen hat, ist Lachgas in der letzten Zeit trotzdem vor allem auch in Deutschland zunehmend in die Kritik geraten. Dies zeigen unter anderem die Themen einiger Workshops der letzten beiden Jahre. Nachdem der DAK 1999 ein Panel der Frage gewidmet hatte: „Braucht die moderne Inhalationsanästhesie noch Lachgas?“ und diese bereits eher abschlägig beschied, näherte man sich in Erlangen im Juli 2000 dem Problem von der historischen Seite: „200 Jahre Lachgas- Auch das Ende einer Ära?

Unbestritten ist die Universitätsklinik Erlangen eine der Hochburgen der totalen intravenösen Anästhesie (TIVA), allein deshalb ist in Erlangen das Ende der Lachgas-Ära bereits angebrochen. Schließlich geht auch der Tenor des Workshops „Stellenwert von Lachgas“ in Hamburg im September 2000 in die gleiche Richtung. Gehörte Lachgas noch bis vor kurzem geradezu als unverrückbare Säule zum Inventar des Anästhesisten, ist es inzwischen mancherorts kaum noch schicklich, sich als Lachgasanwender darzustellen.

---

[396] James, M. F. M. (1999) Nitrous oxide: still usefull in the year 2000? Curr Opin Anaesthesiol **12**: 461-466

23 Zusammenfassung

Lachgas ist das zur Zeit älteste in der Anästhesie verwendete Medikament. Entsprechend der breiten Anwendung finden sich zahlreiche Publikationen, die sich mit den positiven wie negativen Eigenschaften der Substanz auseinandersetzen.

Nach Darstellung der physikalischen und pharmakologischen Eigenschaften erfolgt eine Erfassung der unerwünschten Wirkungen, die zwangsläufig zu den relativen wie absoluten Kontraindikationen führt. Neben den in gängigen Lehrbüchern genannten, finden sich in der aktuellen Literatur auch neuere Ansätze zur Anwendungsbeschränkung, wie beispielsweise die funktionelle Unreife der schmerzmodulierenden nervalen Strukturen beim Säugling. Vom rein pharmakologischen Profil her, so die Meinung vieler Autoren, sollte Lachgas nicht routinemäßig bei jeder Narkose verwandt werden.

Da mit der Anwendung von Lachgas nicht nur Risiken für den Patienten, sondern auch für den Anästhesisten verbunden sind, widmet sich ein Kapitel intensiv der Arbeitsplatzsicherheit inklusive der Frage des Mutterschutzes. Hier hat sich in den letzten Jahren sicher ein zunehmendes Problembewusstsein entwickelt, weil der Arbeitsplatz des Anästhesisten als Ganzes kritischer gesehen wird.

Nicht zuletzt aus umweltpolitischen Gründen ist Lachgas in die Kritik geraten. Da nach der Kopenhagener Konferenz die Inhalationsanästhetika und Lachgas zu den Substanzen gehören, die ab dem Jahre 2030 nicht mehr hergestellt und verwendet werden dürfen, wird die Dauer der Anwendung also bereits von politischer Seite eingeschränkt.

Bemühungen, Narkosegeräte im Sinne einer Ausweitung der *minimal flow-* Anästhesie zu optimieren sowie die Suche nach Alternativ-Substanzen, sind bereits heute notwendig.

In den letzten Jahren wurden durch die Weiterentwicklung der TIVA und den auf spezielle Fälle begrenzten Einsatz von Xenon neue Ansätze geschaffen, die es weiter zu verfolgen gilt. Wie der Alltag der Anästhesie in 30 Jahren aussehen wird, darüber kann man ohnehin heute nur philosophieren.

Literatur

Agarwal, R. K., Kugel, G., Karuri, A., Gwosdow, A. R., Kumar, M. S. A. (1996) Effect of low and high doses of nitrous oxide on proenkephalin mRNA and its peptide methionine enkephalin levels in the hypothalamus. Brain Res **730**: 47-51, Fußnote 42, Seite 47.

Aitkenhead, A. R (1988) Anaesthesia and the gastro-intestinal system. Review Article. Eur J Anaesthesiol **5**: 73-112, Fußnote 123, Seite 80.

Akthar, T. M., Kerr, W. J., Kenny, G. N. C. (1993) Effect of nitrous oxide on post-operative nausea and vomiting during Propofol anaesthesia for short surgical operations. Euro J Anaesthesiol **10**: 337-341, Fußnote 159, Seite 95.

Aldridge, L. M., Tunstall, M. E. (1986) Nitrous oxide and the fetus. Br J Anaesth **58**: 1348-1356, Fußnote 283, Seite 141

Alexander, G. D., Skupski, J. N., Brown, E. M. (1984) The role of nitrous oxide in postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg **63**: 175 Abstract, Fußnote 149, Seite 93.

Alexander, G., Bellefleur, J., Brown, M. (1995) The role of nitrous oxide in postoperative nausea and vomiting with Desflurane and Isofluran. Anesthesiology **83**, A27, Fußnote 151, Seite 93.

Algotsson, L., Messeterm K,, Rosén, I., Holmin, T. (1992) Effects of nitrous oxide on cerebral haemodynamics and metabolism during Isofluran anaesthesia in man. Acta Anaesthesiol Scand **36**: 46-52, Fußnote 172, Seite 99.

Algren, J. T., Gursoy, F., Jonson, T. D., Skjonsby, B. S. (1998) The effect of nitrous oxide diffusion on laryngeal mask airway cuff inflation in children. Paed Anaesth **8**: 31-36, Fußnote 110, Seite 76.

American Society of Anesthesiologists (1974) Occupational disease among operating room personnel: a national study. Report of an ad hoc committee on the effect of trace anesthetics on the health of operating room personnel. Anesthesiology **41**: 321-340, Fußnote 262, Seite 135.

Amess, J. A. L., Burman, J. F.,Rees, G. M., Nancekievill, D. C., Mollin, D. L. (1978) Megaloblastic haemopoiesis in patients receiving nitrous oxide. Lancet **2**: 339-342, Fußnote 222, Seite 118.

Amorim, P., Chambers, G., Cottrell, J., Kass, I. S. (1997) Nitrous oxide impairs electrophysiologic recovery after severe hypoxia in rat hippocampal slices. Anesthesiology **87**: 642-651, Fußnote 187, Seite 102

Amos, R. J., Amess, J. A. L., Hinds, C. J., Mollin, D. L. (1982) Incidence and pathogenesis of acute megaloblastic bone marrow change in patients receiving intensive care. Lancet **2**: 835-839, Fußnote 224, Seite 121.

Amt für Arbeitsschutz der Freien und Hansestadt Hamburg. (1997) Merkblatt für den Umgang mit Narkosegasen. M9. 3. überarbeitete und erweiterte Auflage, Fußnote 320, Seite 156

Aono, M., Sato, J., Nishino, T. (1999) Nitrous oxide increases normocapnic cerebral blood flow velocity but does not affect the dynamic cerebrovascular response to step changes in end-tidal pCO_2 in humans. Anesth Analg **89**: 684-689, Fußnote 185, Seite 101

Avramov, M., Shingu, K., Mori, K. (1990) Progressive changes in electroencephalographic responses to nitrous oxide in humans: a possible acute drug tolerance. Anesth Analg **70**: 369-374, Fußnote 37, Seite 46.

Bach, A. (1998) Kosten von Sevofluran im gesamten perioperativen Umfeld. Anaesthesist **47** (Suppl 1): 87-96, Fußnote 383, Seite 181.

Baden, J. M., Serra, M., Mazze, R. I. (1984) Inhibition of fetal methionine synthase by nitrous oxide. Br J Anaesth **56**: 523-526, Fußnote 231, Seite 123.

Baden, J. M., Fujinagam M. (1991) Effects of nitrous oxide on day 9 rat embryos grown in culture. Br J Anaesth **66**: 511-503, Fußnote 274, Seite 138.

Bäder, S., Brand, T. (1997) Rückgewinnung volatiler und gasförmiger Anästhetika. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther **32**: 46-48, Fußnote 381, Seite 179.

Badner, N. H., Drader, K., Freeman, D., Spence, J. D. (1998) The use of intraoperative nitrous oxide leads to postoperative increases in plasma homocysteine. Anesth Analg **87**: 711-713, Fußnote 243, Seite 127,

Badner, N. H., Beattie, W. S, Freeman, D., Spence, J. D. (2000) Nitrous oxide-induced increased homocysteine concentrations are associated with increased postoperative myocardial ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy. Anesth Analg **91**: 1073-1079, Fußnote 244, Seite 127.

Baillot, A., Brünner, M., Diepenbrock, F., Sander, J. (1994) Belastung der Operationsluft mit Narkosegasen in Abhängigkeit von Klimatechnik und Narkoseverfahren. Zbl Hyg **195**: 299-305, Fußnote 342, Seite 163.

Barr, G., Jacobson, J.G., Öwall, A., Anderson, R. E. (1999) Nitrous oxide does not alter bispectral index: a study with nitrous oxide as sole agent and as an adjunct to i.v. anaestesia. Br J Anaesth **82**: 827-830, Fußnote 61, Seite 57.

Baskett, P. J. (1994) Nitrous oxide in prehospital care. Acta Anesthesiol Scand **38**: 775-776, Fußnote 9, Seite 37.

Baughman, V. L. (1995) N_2O: of questionable value. Editorial. J Neurosurg Anesth **7**: 79-81, Fußnote 394, Seite 187.

Baum, J. (1992) Ein Plädoyer für die Niedrigflußnarkose. Bemerkungen zur Arbeit von H. Gilly. Anästhesist **41**: 503-504, Fußnote 345, Seite 163.

Baum, J. (1997) Niedrigflußnarkosen mit Xenon. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther **32**: 51-54, Fußnote 378, Seite 179.

Baum, J. (1998) Die Inhalationsnarkose mit niedrigen Frischgasfluß. Praxis der low-flow und der *minimal-flow*-Anästhesie sowie der Narkose im geschlossenen System. 3. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, New York, Fußnote 358, Seite 168.

Baum, J. (1999) Narkosesteuerung und Ökonomie. Vortrag anlässlich des Symposiums „Aktuelle Trends in der intravenösen Anästhesie“, Kloster Eberbach, 18.9.1999, Fußnote 386, Seite 182.

Baum, J. Lachgasfreie Niedrigflußnarkosen Teil 1, Dräger Medizin- Technik aktuell 1/2000, 14-15 (Nachdruck eines Originalartikels aus: Anästhesiologie und Reanimation, Heft 3/2000), Fußnote 359, Seite 168.

Baum J. Lachgasfreie Niedrigflußnarkosen Teil 2, Dräger Medizin- Technik aktuell 2/0000, 12-15, Fußnote 360, Seite 168.

Beck, D. H., McQuillan, P. J (1994) Fatal carbon dioxide embolism and severe haemorrhage during laparoscopic salpingectomy. Br J Anaesth **72**: 243-245, Fußnote 147, Seite 90.

Beck, J. P., Krzyzanowski, M., Koffi, B. (1999) Tropospheric Ozone in the European Union. The consolidated report. Report to the European Commission by the European Environment Agency. European Communities pp.44-45, Fußnote 366, Seite 172.

Beilin, Y., Bodian, C. A., Mukherjee, T., Andres, L. A., Vincent, R. D., Hock, D. L., Sparks, A. E. T., Munson, A. K., Minnich, M. E., Steinkampf, M. P., Christman, G. M., McKay, R. S. F., Eisenkraft, J. B. (1999) The use of Propofol, nitrous oxide or Isofluran does not affect the reproductive success rate following gamete intrafallopian transfer (GIFT). Anesthesiology **90**:36-41, Fußnote 289, Seite 142.

Berkowitz, B. A., Finck, A. D., Ngai, S. H. (1977) Nitrous oxide analgesia: reversal by Naloxone and development of tolerance. J Pharmacol Exp Ther **203**: 539-547, Fußnote 33, Seite 45.

Berner, O. (1978) Concentration and elimination of anaesthetic gases in operating theatres. Influence of anaesthetic apparatus leckages. Acta Anaesthesiol Scand **22**: 46-54, Fußnote 333, Seite 161.

Bloomfield, E., Hilberman, M., Brown, P., Noe, H., Gaydos, J., Miller, G., Sherrill, D., Williams, G. (1988) Postoperative nausea and vomiting. Cleve Clin J Med **55**: 549-552, Fußnote 157, Seite 94.

Bloomfield, E., Porembka, D., Grimes-Rice, M. (1997) Avoidance of nitrous oxide and increased Isoflurane during Alfentanil based anesthesia decreases the incidence of postoperative nausea. Anesth Prog **44**: 27-31, Fußnote 154, Seite 94.

Bogod, D. G., Orton, J. K., Yau, H. M., Oh, T. E. (1990) Detecting awareness during general anaesthetic Caesarean section. Anaesthesia **45**: 279-284, Fußnote 28, Seite 42.

Boomsma, F., Rupreht, J., Man in `T Veld, A. J., de Jong, F. H., Dzoljic, M., Lachmann, B. (1990) Haemodynamic and neurohumoral effects of Xenon anaesthesia. Anaesthesia **45**: 273-278, Fußnote 372, Seite 178.

Boulanger, A., Hardy, J-F. (1987) La distension intestinale pendant la chirurgie abdominale elective: doit-on bannir le protoxyde d'azote? Can J Anaesth **34**: 346-350, Fußnote 125, Seite 81.

Brimacombe, J., Berry, A. (1994) Laryngeal mask airway cuff pressure and position: the effect of adding nitrous oxide to the cuff. Anesthesiology **80**: 95-96, Fußnote 114, Seite 76.

Brodsky, J. B., Cohen, E. N., Brown, B. W., WU, M. L., Whitcher, C. (1980) Surgery during pregnancy and fetal outcome. Am J Obstet Gynecol **138**: 1165-1167, Fußnote 282, Seite 141.

Brodsky, J. B., Cohen, E. N., Brown, B.W., Wu, M. L., Whitcher, C. E. (1981) Exposure to nitrous oxide and neurologic diseases among dental professionals. Anesth Analg **60**: 297-301, Fußnote 311, Seite 153.

Brownlie, G. S., Walters, F. J. M. (1994) Should we still be using nitrous oxide? Curr Anaesth Critic Care **5**: 109-114, Fußnote 392, Seite 186.

Bruce, D. L., Eide, K. A., Smith, N. J., Seltzer, F., Dykes ,H. M. (1967) A prospective survey of anesthesiologist mortality, 1967-1971. Anesthesiology **41**: 71-74, Fußnote 293, Seite 146.

Bruce, D. L., Eide, K. A., Linde, H. W., Eckenhoff, J. E. (1968) Causes of death among anesthesiologists: a 20-year survey. Anesthesiology **29**:565-569, Fußnote 292, Seite 146.

Byhahn, C., Westphal, K., Wilke, H-J., Lischke, V. (1998) Narkosegasbelastung während der inhalativen Maskeneinleitung und bei Verwendung verschiedener Typen von Endotrachealtuben. Anästhesiol Intensivmed **39**: 627-632, Fußnote 340, Seite 162.

Cahalan, M. K., Prakash, O., Rulf, E. N. R., Cahalan, M. T., Mayata, A. P. G., Lurz, F. C., Rosseel, P., Lachitjaran, E., Siphanto, K., Gussenhoven, E. J., Roelandt, J. R. T. C. (1987) Addition of nitrous oxide to Fentanyl anesthesia does not induce myocardial ischemia in patients with ischemic heart disease. Anesthesiology **67**: 952-59, Fußnote 197, Seite 105.

Calzia, E., Stahl, W., Handschuh, T., Marx, T., Fröba, G., Georgieff, M., Radermacher, P (1999) Continuous arterial P_{O2} and P_{CO2} measurements in swine during nitrous oxide and Xenon elimination. Anesthesiology **90**: 829-834, Fußnote 102, Seite 71.

Carmel, R., Rabinowitz, A. P., Mazumder, A. (1993) Metabolic evidence of cobalamin deficiency in bone marrow cells harvested for transplantation from donors given nitrous oxide. Eur J Haematol **50**: 228-233, Fußnote 241, Seite 126.

Carton, E. G., Housmans, P. R. (1992) Role of transsarcolemmal Ca^{2}+ entry in the negative inotropic effect of nitrous oxide in isolated ferret myocardium. Anesth Analg **74**: 575-579, Fußnote 209, Seite 108.

Cason, B. A., Demas, K. A., Mazer, D., Gordon, H. J., Hicey, R. F. (1991) Effects of nitrous oxide on coronary pressure and regional contractile function in experimental myocardial ischemia. Anesth Analg **72**: 604-611, Fußnote 206, Seite 107.

Chang, W. P., Lee, S-R., Tu, I., Asen, S. (1996) Increased micronucleus formation in nurses with occupational nitrous oxide exposure in operating theatres. Environ Mol Mutagen **27**: 93-97, Fußnote 308, Seite 150.

Chang, W. P., Kau, C-W., Hseu, Sh-Sh. (1997) Exposure of anesthesiologists to nitrous oxide during pediatric anesthesia. Indust Health **35**: 112-118, Fußnote 338, Seite 162.

Chapman, C. R., Murphy, T. M., Butler, S. (1973) Analgesic strength of 33% nitrous oxide: a signal detection theory evaluation. Science **179**: 1246-1248, Fußnote 32, Seite 45.

Cheam, E. W. S., Dob, D. P., Skelly, A. M., Lockwood, G. G. (1995) The effect of nitrous oxide on the performance of psychomotor tests. Anaesthesia **50**: 764-768, Fußnote 89, Seite 67.

Cho, S., Fujigaki, T., Uchiyama, Y., Fukusaki, M., Shibata, O., Sumikawa, K. (1996) Effects of Sevoflurane with and without nitrous oxide on human cerebral circulation. Anesthesiology **85**: 755-760, Fußnote 183, Seite 101.

Christensen, B., Guttormsen,A. B., Schneede, J., Riedel, B., Refsum, H., Svardal,A., Ueland, P. M. (1994) Preoperative methionine loading enhances restoration of the cobalamin-dependent enzyme methionine synthase after nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology **80**: 1046-1056, Fußnote 236, Seite 124.

Cohen, E. N., Bellville, W., Brown, B. W. (1971) Anesthesia, pregnancy and miscarriage: a study of operating room nurses and anesthetists. Anesthesiology **35**: 343-347, Fußnote 259, Seite 134.

Cohen, E. N., Brown, B. W., Wu, M. L., Whitcher, C. E., Brodsky, J. B., Gift, H. C., Greenfield, W., Jones, T. W., Driscoll, E. J.(1980) Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases. JADA, **101**: 21-31, Fußnote 264, Seite 136.

Collins, S. J., Robinson, A. L., Holland, H. F. (1996) A comparison between total intravenous anaesthesia using a Propofol/Alfentanil mixture and an inhalational technique for laparoscopic gynaecological sterilization. Euro J Anaesthesiol **13**: 33-37, Fußnote 153, Seite 93.

Colson, P., Galy, A., Grolleau, D., Séguin, J., Saussine, M., Cuchet, D., Chaptal, P. A., Rocquefeuil, B. (1992) Myocardial depressant effect of nitrous oxide after coronary bypass graft surgery. Br J Anaesth **68**: 420-421, Fußnote 218, Seite 112.

Conzen, P. (1994) Gesundheitliche Risiken von Inhalationsanästhetika. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther **29**: 10-17, Fußnote 355, Seite 166.

Corbett, T. H., Cornell, R. G., Endres, J. L., Milliard, R. I. (1973) Effects of low concentrations of nitrous oxide on rat pregnancy. Anesthesiology **39**: 299-301, Fußnote 269, Seite 138.

Corbett, T. H., Cornell, R. G. Lieding, K., Endres, J. L. (1973) Incidence of cancer among Michigan nurse-anesthetists. Anesthesiology, **38**: 260-263, Fußnote 294, Seite 146.

Corbett, T. H., Cornell, R. G., Endres, J. L., Lieding, K. (1974) Birth defects among children of nurse-anesthetists. Anesthesiology **41**: 341-344, Fußnote 261, Seite 135.

Coste, C., Guignard, B., Menigaux, Ch., Chauvin, M. (2000) Nitrous oxide prevents movement during orotracheal intubation without affecting BIS value. Anesth Analg **91**: 130-135, Fußnote 63, Seite 58.

Crawford, J. S., Lewis, M. (1986) Nitrous oxide in early human pregnancy. Anaesthesia **41**: 900-905, Fußnote 284, Seite 141.

Davidson, J. A. H., Macleod, A. D., Howie, J. C., White, M., Kenny, G. N. C. (1993) Effective concentration 50 for Propofol with and without 67% nitrous oxide. Acta Anaesthesiol Scand **37**: 458-464, Fußnote 79, Seite 65.

Davis, J., Moore, J. R. M., Lahiri, S. K. (1979) Nitrous oxide and the middle ear. Anaesthesia **34**: 147-151, Fußnote 139, Seite 87.

Deacon, R., Lumb, M., Perry, J., Chanarin, I., Minty, B., Halsey, M., Nunn, J. (1980) Inactivation of methionine synthase by nitrous oxide. Eur J Biochem **104**: 419-422, Fußnote 230, Seite 123.

Deutsche Forschungsgemeinschaft. MAK und BAT-Werte-Liste 1999. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 35.Wiley-VCH, Weinheim, Fußnote 319, Seite 156.

Dickinson, R. E., Cicerone, R. J. (1986) Future global warming from atmospheric trace gases. Nature **319**: 109-115, Fußnote 364, Seite 171.

Diemunsch, P. A., Torp, K. D., van Dorsselaer, T., Mutter, D., Diemunsch, A. M., Schaeffer, R., Teller, G., van Dorsselaer, A. (2000) Nitrous oxide fraction in the carbon dioxide pneumoperitoneum during laparoscopy under general inhaled anesthesia in pigs. Anesth Analg **90**: 951-953, Fußnote 135, Seite 86.

Dingley, J., Ivanova-Stoilova, T.M., Grundler, S., Wall, T. (1999) Xenon: recent developments. Review article. Anaesthesia **54**: 335-346, Fußnote 382, Seite 180.

Divatia, J. V., Vaidya, J. S., Badwe, R. A., Hawaldar, R. W. (1996) Omission of nitrous oxide during anesthesia reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. Anesthesiology **85**: 1055-1062, Fußnote 164, Seite 96.

Doi, M., Takahashi, T., Ikeda, K. (1994) Respiratory effects of Sevoflurane used in combination with nitrous oxide and surgical stimulation. J Clin Anesth **6**: 1-4, Fußnote 103, Seite 71.

Donaldson, D., Meechan, J. G. (1995) The hazards of chronic exposure to nitrous oxide: an update. Br Dent J. **178**: 95-100, Fußnote 313, Seite 154.

Dudziak, R. (1981) Nebenwirkungen von flüchtigen Anästhetika auf das Anästhesiepersonal unter besonderer Berücksichtigung des Mutterschutzgesetzes. Anästhesiol Intensivmed 4/81: 81-92, Fußnote 276, Seite 139.

Dwyer, R., Bennett, H. L., Eger II, E. I., Heilbron, D.(1992) Effects of Isoflurane and nitrous oxide in subanesthetic concentrations on memory and responsiveness in volunteers. Anesthesiology **77**: 888-898, Fußnote 84, Seite 66.

Ebert, T., Kampine, J. P. (1989) Nitrous oxide augments sympathetic outflow: direct evidence from human peroneal nerve recordings. Anesth Analg **69**: 444-449, Fußnote 192, Seite 103.

Ebert, T. (1990) Differential effects of nitrous oxide on baroreflex control of heart rate and peripheral sympathetic nerve activity in humans. Anesthesiology **72**: 16-22, Fußnote 194, Seite 104.

Eger II, E. I., Saidman, L. (1965). Hazards of nitrous oxide anesthesia in bowel obstruction and pneumothorax. Anesthsiology **26**: 61-66, Fußnote 117, Seite 78.

Eger II, E. I., Gaskey, N. J. (1986) A review of the present status of nitrous oxide. J Ass Nurse Anesth **54**: 29-36, Fußnote 388, Seite 185.

Eger II, E. I. (1990) Fetal injury and abortion associated with occupational exposure to inhaled anaesthetics.
J Am Ass Nurse Anesth **59**: 309-312, Fußnote 279, Seite 140.

Eger II, E. I., Lampe, G. H., Wauk, L.Z, Whitendale P., Cahalan, M. K., Donegan, J. H. (1990) Clinical pharmacology of nitrous oxide: an argument for its continued use. Anesth Analg **71**: 575-585, Fußnote 390, Seite 186.

Eickmann, U. (1994) Narkosegasbelastung: Schätzmethoden zur Arbeitsplatzbeurteilung. Krankenhaustechnik Dezember 1994: 44-45, Fußnote 323, Seite 158.

Eickmann, U. (1995) Narkosegasbelastungen im Gesundheitsdienst. Staub-Reinhaltung der Luft **55**: 451-461, Fußnote 324, Seite 158.

Einarsson, S., Bengtsson, A., Stenquist, O., Bengtson, J. P. (1999) Decreased respiratory depression during emergence from anesthesia with Sevoflurane/ N_2O than with Sevoflurane alone. Can J Anesth **46**: 335-341.Fußnote 104, Seite 72.

Einarsson, S., Stenquist, O., Bengtsson, A., Houltz, E., Bengtson, J.P. (1993) Nitrous oxide elimination and diffusion hypoxia during normo-and hypoventilation. Br J Anaesth **71**: 189.193, Fußnote 99, Seite 70.

El-Kady, A. A. , Abd-el-Razek, M. (1976) Intraperitoneal explosion during female sterilization by laparoscopic electrocoagulation. A case report. Int J Gynaecol Obstet **14**: 487-488, Fußnote 5, Seite 29.

Empfehlungen des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Neuroanästhesie der DGAI: Innerklinische Akutversorgung des Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma. (1998) Anästhesiol Intensivmed **39**: 399-412, Fußnote 190, Seite 103.

Epstein, R. H., Ferouz, F., Jenkins, M. A. (1996) Airway sealing pressures of the laryngeal mask airway in pediatric patients. J Clin Anesth **8**: 93-98, Fußnote 109, Seite 75.

Erkola, O. (1994) Nitrous oxide: laparoscopic surgery, bowel function and PONV. Acta Anaesthesiol Scand **38**: 767-768, Fußnote 169, Seite 97.

Europäisches Arzneimittelbuch, Ausgabe 1998, 863-866, Fußnote 4, Seite 27.

Expertenforum Intensivmedizin: Monitoring und Therapiekonzepte bei erhöhtem Hirndruck. (1997) Anästhesiol Intensivmed **38**: 343-346, Fußnote 189, Seite 103.

Fassoulaki, A., Sarantopoulos, C., Zotou, M. (1997): Nitrous oxide enhances the level of sensory block produced by intrathecal Lidocaine. Anesth Analg **85**: 1108-1111, Fußnote 83, Seite 65.

Fausel, D., Ryckman, J. V., Schubert, A., Bolwell, B., Green, R. (1992) The influence of nitrous oxide on time of bone marrow engraftment. Anesthesiology **77**: A1073, Fußnote 238, Seite 125.

Fender, Ch., Fujinaga, M., Maze, M. (2000) Strain differences in the antinociceptive effect of nitrous oxide on the tail flick test in rats. Anesth Analg **90**: 195-199, Fußnote 47, Seite 49.

Fiege ,M., Wappler, F., Pothmann, W. (1998) Gefährdung von Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie durch Lachgasexposition. Anästhesiol Intensivmed **39**: 347-350, Fußnote 248, Seite 128.

Field, L. M., Dorrance, D. E., Krzeminska, E. K., Barsoum, L. Z. (1993) Effect of nitrous oxide on cerebral blood flow in normal humans. Br J Anaesth **70**: 154-159, Fußnote 181, Seite 100.

Finck, A. D., Samaniego, E., Ngai, S.H. (1995) Nitrous oxide selectively releases met^5-enkephalin and met^5-enkephalin-arg^6-phe^7 into canine third ventricular cerebrospinal fluid. Anesth Analg **80**: 664-670, Fußnote 41, Seite 47.

Fink, B. R. (1955) Diffusion anoxia. Anesthesiology **16**: 511-519, Fußnote 90, Seite 67.

Fink, B. R., Shepard, T. H., Blandau, R. J. (1967) Teratogenic activity of nitrous oxide. Nature **214**: 146-148, Fußnote 275, Seite 139.

Fink, B. R., Cullen, B. F. (1976) Anesthetic pollution: what is happening to us? Anesthesiology **45**: 79-83, Fußnote 275, Seite 139.

Fisher, D. M., Zwass, M. S.(1992) MAC of Desflurane in 60% nitrous oxide in infants and children. Anesthesiology **76**: 354-356, Fußnote 75, Seite 63.

Fisher, D. M. (1996) Does nitrous oxide cause vomiting? Anesth Analg **83**: 4-5, Fußnote 167, Seite 97.

Fitzpatrick, J. H., Gilboe, D. D. (1982) Effects of nitrous oxide on the cerebrovascular tone, oxygen metabolism and electroencephalogram of the isolated perfused canine brain. Anesthesiology **57**: 480-484, Fußnote 186, Seite 102.

Flippo, T. S., Holder, W. D. (1993) Neurologic degeneration associated with nitrous oxide anesthesia in patients with Vitamin B_{12} deficiency. Arch Surg **128**: 1391-1395, Fußnote 249, Seite 128.

Foldes, F. F., Kepes, E. R., Ship, A. G (1965) Severe gastrointestinal distension during nitrous oxide and oxygen anesthesia. JAMA **194**: 1146-1148, Fußnote 118, Seite 79.

Fournier, L., Major, D. (1984) The effect of nitrous oxide on the oxyhaemoglobin dissociation curve. Can Anaesth Soc **31**: 173-177, Fußnote 96, Seite 69.

Freye, E., Sundermann, St., Wilder-Smith, O. H. G. (1998) No inhibition of gastro-intestinal propulsion after Propofol or Propofol/Ketamine-N_2O/O_2-anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand **42**: 664-669, Fußnote 127, Seite 82.

Frumin, M. J., Edelist, G. (1969) Diffusion anoxia: a critical reappraisal. Anesthesiology **31**: 243-249, Fußnote 94, Seite 69.

Fujinaga, M., Mazze, R. I., Baden, J. M., Fantel, A. G., Shepard, T. H. (1988) Rat whole embryo culture: an *in vitro* model for testing nitrous oxide teratogenicity. Anesthesiology **69**: 401-404, Fußnote 273, Seite 138.

Fujinaga, M., Doone, R., Davies, M. F., Maze, M. (2000) Nitrous oxide lacks the antinociceptive effect on the tail flick test in newborn rats. Anesth Analg **91**: 6-10, Fußnote 48, Seite 49.

Fukuhara, N., Ishikawa, T., Kinoshita, H., Xiong, L., Nakanishi, O. (1998) Central noradrenergic mediation of nitrous oxide-induced analgesia in rats. Can J Anaesth **45**: 1123-1129, Fußnote 44, Seite 48.

Galinkin, J. L., Janiszewski, D., Young, C. J., Klafta, J. M, Klock, P. A., Coalson, D. W., Apfelbaum, J. L., Zacny, J. P.(1997) Subjective, psychomotor, cognitive and analgesic effects of subanesthetic concentrations of Sevoflurane and nitrous oxide. Anesthesiology **87**: 1082-1088, Fußnote 85, Seite 66.

Galinkin, J. L., Janiszewski, D., Young, C. J., Klafta, J. M., Klock, P. A., Coalson, D. W., Apfelbaum, J. L., Zacny, J.P. (1997) Comparing the subjective, psychomotor and analgesic effects of Sevoflurane and nitrous oxide. Anesthesiology **87,** No. 3A: Abstract A2.

Gardner, R. J., Hampton, J., Causton, J. S. (1991) Inhalation anaesthetics-exposure and control during veterinary surgery. Ann Occup Hyg **35**: 377-388, Fußnote 354, Seite 165.

Gehring, H., Schmucker, P. (1997) Pneumoperitoneum und Lachgas: Anaesthesist **46**: 895-896, Fußnote 138, Seite 87.

Georgieff, M., Mückter, H., Fröba, G., Bäder, S., Liebl, B., Marx, T. (1997) Xenon statt Lachgas? Dt Ärztebl **94**: 34-35, Fußnote 380, Seite 179.

Ghou, T. Z., Davies, M. F., Kingery, W.S. Patterson, A.J., Limbird, L. E., Maze, M. (1999) Nitrous oxide produces antinociceptive response via α_{2B} and/or α_{2C}-adrenoreceptor subtypes in mice. Anesthesiology **90**: 470-476, Fußnote 45, Seite 48.

Gilly, H., Lex, C., Steinbereithner, K. (1991) Narkosegasbelastung im OP-ein ungelöstes Problem? Anaesthesist **40**: 629-637, Fußnote 341, Seite 162.

Giuffre, M., Gross, J. B. (1986) The effects of nitrous oxide on postoperative bowel motility. Anesthesiology **65**: 699-700, Fußnote 124, Seite 80.

Glosten, B. (2000) Anesthesia for obstetrics. pp 2024-2068. In Miller, R. D. (Ed.) Anesthesia, 5th edition, Volume 2, Churchill Livingstone, Philadelphia, Fußnote 29, Seite 43.

Gogarten, W., Marcus, M. A., van Aken, H. (1998) Anästhesie in der Gynäkologie und Geburtshilfe. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther **33**: 297-314, Fußnote 43, Seite 43.

Goto, T., Saito, H., Shinkai, M., Nakata, Y., Ichinose, F., Morita, S. (1997) Xenon provides faster emergence from anesthesia than does nitrous oxide-Sevoflurane or nitrous oxide-Isoflurane. Anesthesiology **86**: 1273-1278, Fußnote 370, Seite 174.

Green, C. D., Eastwood, D. W. (1963) Effects of nitrous oxide inhalation on hemopoesis in rats. Anesthesiology **24**: 341-345, Fußnote 220, Seite 118.

Greif, R., Laciny, S., Rapf, B., Hicle, R., Sessler, D. I. (1999) Supplemental oxygen reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. Anesthesiology **91**: 1246-1252, Fußnote 170, Seite 98.

Greilich, P. E., Greilich, N., Froelich, E. G. (1995) Intraabdomial fire during laparoscopic cholecystektomie. Anesthesiology **83**: 871-874, Fußnote 136, Seite 86.

Guirguis, S. S., Pelmear, P. L., Roy, M. L., Wong, L. (1990) Health effects associated with exposure to anaesthetic gases in Ontario hospital personnel. Br J Ind Med **47**: 490-497, Fußnote 263, Seite 136.

Gunnarson, L., Strandberg, A., Brismar, B., Tokics, L., Lundquist, H., Hedenstierna, G. (1989) Atelectasis and gas exchange impairment during Enflurane/nitrous oxide anaesthesia: Acta Anaesthesiol Scand **33**: 629-637, Fußnote 92, Seite 68.

Guo, T. Z., Poree, L. Golden, W., Stein, J., Fujinaga, M., Maze, M. (1996) Antinociceptive response to nitrous oxide is mediated by supraspinal opiate and spinal-α_2-adrenergic receptors in the rat. Anesthesiology **85**: 846-852, Fußnote 43, Seite 48.

Guttormsen, A. B., Refsum, H., Ueland, P. M. (1994) The interaction between nitrous oxide and cobalamin. Biochemical effects and clinical consequences. Acta Anaesthesiol Scand **38**: 753-756, Fußnote 256, Seite 131.

Gyulai, F. E., Firestone, L. L., Mintum, M. A., Winter, P. M. (1997) *In vivo* imaging of nitrous oxide induced changes in cerebral activation during noxious heat stimuli. Anesthesiology **86**: 538-548, Fußnote 57, Seite 53.

Hadzic, A., Glab, K., Sanborn, K. V., Thys, D. M. (1995) Severe neurologic deficit after nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology **83**: 863-866, Fußnote 250, Seite 128.

Hagemann, H., Winter, C-G. (1994) Narkosegasbelastungen am Arbeitsplatz Anästhesie. Differenzierungsmöglichkeiten und Belastungsstrukturen. Anästhesiol Intensivmed **35**: 191-197, Fußnote 356, Seite 166.

Hahn, R. G., Riddez, L., Brismar, B., Strandberg, A., Hedenstierna, G. (1997) Haemodynamics during inhalation of a 50% nitrous oxide-in oxygen mixture with and without hypovolaemia. Acta Anaesthesiol Scand **41**: 485-491, Fußnote 195, Seite 104.

Halsey, M. J. (1991) Occupational health and pollution from anaesthetics. Anaesthesia **46**: 486-488, Fußnote 315, Seite 154.

Hansen, T. D., Warner, D. S., Todd, M. M. (1988) Nitrous oxide is a more potent cerebral vasodilator than either Halothane or Isoflurane. Anesthesiology **69** A537, Fußnote 175, Seite 99.

Hapfelmeier, G., Zieglgänsberger, W., Haseneder, R., Schneck, H., Kochs, E. (2000) Nitrous oxide and Xenon increase the efficacy of GABA at recombinant mammalian $GABA_A$receptors. Anesth Analg **91**: 1542-1549, Fußnote 53, Seite 52.

Harper, M. H., Winter, P. M., Johnson, B. H., Koblin, D.D., Eger II, E. I. (1980). Withdrawal convulsions in mice following nitrous oxide. Anesth Analg **59**: 19-21, Fußnote 38, Seite 46.

Hartung, J. (1993) Nitrous oxide-it's enough to make you vomit. Anesthesiology **78:** 403-404, Fußnote 168, Seite 97.

Hartung, J. (1996) Twenty-four of twenty-seven studies show a greater incidence of emesis associated with nitrous oxide than with alternative anesthetics. Anesth Analg **83**: 114-116, 163, Seite 96.

Hatcher, I. S., Starck, C. G (1999) Pneumocephalus complicating general anaesthesia in a nine-year-old child. Case report. Paed Anaesth **9**: 265-267, Fußnote 145, Seite 90.

Healy, C. E., Crown, D. B., Sharma, R. P. (1990) Short term toxicity of nitrous oxide on the immune, hemopoietic and endocrine systems in CD-1 mice. Toxicol Indust Health **6**: 57-70, Fußnote 316, Seite 154.

Heath, K. J., Sadler, P., Winn, J. H., McFadzean, W. A. (1996) Nitrous oxide reduces the cost of intravenous anaesthesia. Eur J Anaesthesiol **13**: 369-372, 384, Seite 182.

Hein, H. A. T., Joshi, G. P., Stewart, F., Ramsay, K. J. (1996) The use of nitrous oxide increases the incidence of nausea and vomiting following middle ear surgery. Anesthesiology **85**, A 1009, 152, Seite 93.

Hilgenberg, J. C., McCammon, R. L., Stoelting, R. (1980) Pulmonary and systemic vascular responses to nitrous oxide in patients with mitral stenosis and pulmonary hypertension. Anesth Analg **59**: 323-326, Fußnote 212, Seite 109.

Himmelseher, S., Pfenninger, E. (2000) Beatmung in der Neuroanästhesie. Anästhesiol Intensivmed **41** 891-900, Fußnote 188, Seite 102.

Hirota, K., Kubota, T., Ishihara, H., Matsuki, A. (1999) The effect of nitrous oxide on the bispectral index and 95% spectral edge frequency during propofol-fentanyl anaesthesia. Eu J Anaestesiol **16**: 779-783, Fußnote 62, Seite 57.

Hirsch, J. (1994) Impact of postoperative nausea and vomiting in the surgical setting. Anaesthesia **49** (Suppl): 30-33, Fußnote 387, Seite 183

Hirte, I., Nitsche, B.. Ruppe, K. (1995) Neurotoxische Wirkungen von Narkosegasen bei beruflicher Exposition. Zbl Arbeitsmed **45**: 94-102, Fußnote 318, Seite 155.

Hobbhahn, J., Wiesner, G., Taeger, K. (1998) Arbeitsplatz- und Umweltbelastung durch Inhalationsanästhetika unter besonderer Berücksichtigung von Sevofluran. Anästhesist **47**: 77-86 (Suppl1), Fußnote 321, Seite 158.

Hoerauf, K. H., Wiesner, G., Schrögendorfer, K. F., Jobst, B. P, Spacek, A., Harth, M., Sator-Katzenschlager, S., Rüdiger, H-W. (1999) Waste anaesthetic gases induce sister chromatid exchanges in lymphocytes of operating room personnel. Br J Anaesth **82**: 764-766, Fußnote 305, Seite 149.

Hoerauf, K. H., Lierz, M., Wiesner, G., Schroegendorfer, K., Lierz, P., Spacek, A., Brunnberg, L., Nüsse, M. (1999) Genetic damage in operating room personnel exposed to Isoflurane and nitrous oxide. Occup Environ Med **56**: 433-437, Fußnote 306, Seite 150.

Hoerauf, K. H., Schrögendorfer, K. F., Wiesner, G., Gruber, M., Spacek, A., Kress, H-G., Rüdiger, H. W. (1999) Sister chromatid exchanges in human lymphocytes exposed to Isoflurane and nitrous oxide *in vitro*. Br J Anaesth **82**: 268-270, Fußnote 304, Seite 149.

Hoerauf, K. H., Wallner, T., Akça O., Taslimi, R., Sessler, D. I. (1999) Exposure to Sevoflurane and nitrous oxide during four different methods of anesthetic induction. Anesth Analg **88**: 925-929, Fußnote 343, Seite 163.

Hoerauf, K. H., Hartmann, T., Acimovic, S., Kopp, A., Wiesner, G., Gustorff, B., Jellinek, H., Krafft, P. (2001) Waste gas exposure to Sevoflurane and nitrous oxide during anaesthesia using the oesophago-tracheal combitube small adult. Br J Anaesth **86**: 124-126, Fußnote 347, Seite 163.

Hoerauf, K., Koller, Ch., Fröhlich, D., Taeger, K., Hobbhahn, J. (1995) Lachgasexposition des Aufwachraumpersonals unter moderner Klimatechnik. Anästhesist **44**: 590-594, Fußnote 349, Seite 164.

Hoerauf, K., Koller, Ch., Wiesner, G., Taeger, K., Hobbhahn, J. (1995) Lachgasexposition des OP-Personals bei Intubationsnarkosen. Gesundh Wes **57**: 92-96, Fußnote 348, Seite 164.

Hoffmann, W. E., Charbel, F. T., Edelmann, G., Albrecht, R. F., Ausman, J. (1995) Nitrous oxide added to Isoflurane increases brain artery blood flow and low frequency brain electrical activity. J Neurosurg Anesthesiol. **7**: 82-88, Fußnote 179, Seite 100.

Hohner, P., Backman, C., Diamond, G., Friedman, A., Häggmark, S., Johannson, G., Karp, K., Reiz, S. (1994) Anaesthesia for abdominal aortic surgery in patients with coronary artery disease, part II: effects of nitrous oxide on systemic and coronary haemodynamics, regional ventricular function and incidence of myocardial ischaemia. Acta Anaesthesiol Scand **38**: 793-804, Fußnote 211, Seite 108.

Hohner, P., Reiz, S. (1994) Nitrous oxide and the cardiovascular system. Acta Anaesthesiol Scand **38**: 763-766, Fußnote 210, Seite 108.

Hörmann, Ch., Schmidauer, Ch., Haring, H. P., Schalow, S., Seiwald, M., Benzer, A. (1995) Hyperventilation reverses the nitrous oxide-induced increase in cerebral blood flow velocity in human volunteers. Br J Anaesth **74**: 616-618, Fußnote 180, Seite 100.

Hornbein, T.F., Eger II, E. I., Winter, P.M., Smith, G., Wetstone, D., Smith, K. H. (1982) The minimum alveolar concentration of nitrous oxide in man. Anesth Analg **61**: 553-556, Fußnote 7, Seite 33.

Hovorka, J., Korttila, K., Erkola, O. (1989) Nitrous oxide does not increase nausea and vomiting following gynaecological laparoscopy. Can J Anaesth **36**: 145-148, Fußnote 158, Seite 95.

http:// www.erowid.org/chemicals/nitrous/nitrous_basics.html (Stand 1.2.2001) Fußnote 257, Seite 131

http://www.erowid.org/entheogens/nitrous/nitrous.shtml (Status vom 1.2.2001), Fußnote 22, Seite 41.

Hunter, A. R. (1955) Problems of anaesthesia in artificial pneumothorax. Proc Roy Soc Med **48**: 765 (nur zitiert), Fußnote 116, Seite 77.

Husum, B., Wulf, H. C. (1980) Sister chromatid exchanges in lymphocytes in operating room personnel.
Acta Anaesthesiol Scand **24**: 22-24, Fußnote 298, Seite 149.

Husum, B., Wulf, H. C., Niebuhr, E. (1981) Sister chromatid exchanges in lymphocytes after anaesthesia with Halothane or Enflurane. Acta Anaesthesiol Scand **25**: 97-98, Fußnote 299, Seite 149.

Husum, B., Wulf, H. C., Niebuhr, E. (1982) Sister chromatid exchanges in human lymphocytes after anaesthesia with Fluroxene. Br J Anaesth **54**: 987-989, Fußnote 300, Seite 149.

Husum, B., Niebuhr, E., Wulf, H. C., Norgaard, I. (1983) Sister chromatid exchanges and structural chromosome aberrations in lymphocytes in operating room personnel.
Acta Anaesthesiol Scand **27**: 262-265, Fußnote 302, Seite 149.

Husum, B., Wulf, H. C., Niebuhr, E., Kyst, A., Valentin, N. (1984) Sister chromatid exchanges in lymphocytes of humans anaesthetized with Isoflurane. Br J Anaesth **56**: 559-564, Fußnote 301, Seite 149.

Husum, B., Wulf, H. C., Niebuhr, E. (1985) Monitoring of sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurse-anesthetists. Anesthesiology **62**: 475-479, Fußnote 303, Seite 149.

Husum, B., Wulf, H. C., Mathiassen, F., Niebuhr, E. (1986) Sister chromatid exchanges in lymphocytes of dentists and chairside assistants: no indication of mutagenic effect of exposure to waste nitrous oxide. Comm Dent Oral Epidemiol **14**: 148-151, Fußnote 309, Seite 151.

Ilias, W. K. (1995) 150 Jahre Lachgas- noch immer unbedenklich. Abstract 24. Zentraleuropäischer Anästhesiekongress, Wien, Austria 1995, Fußnote 391, Seite 186.

Imberti, R., Preseglio, I., Imbriani, M., Ghittori, S., Cimino, F., Mapelli, A. (1995) Low flow anaesthesia reduces occupational exposure to inhalation anaesthetics. Environmental and biological measurements in operating room personnel. Acta Anaesthesiol Scand **39**: 586-591, Fußnote 346, Seite 163.

Imbriani, M., Ghittori, S., Pezzagno, G., Capodaglio, E. (1988) Nitrous oxide in urine as biological index of exposure in operating room personnel. Appl Ind Hyg **3**: 223-226, Fußnote 329, Seite 160.

Inada, T., Shingu, K., Nakao, S., Nagata, A.(1999) Effects of nitrous oxide on haemodynamic and electroencephalographic responses induced by tetanic electrical stimulation during Propofol anaesthesia. Anaesthesia **54**: 423-426, Fußnote 81, Seite 65.

Irestedt, L. (1994) Current status of nitrous oxide for obstetric pain relief. Acta Anaesthesiol Scand **38**: 771-772, 10, Seite 37.

Jakobsson, J., Heidvall, M., Davidson, S. (1999) The Sevoflurane-sparing effect of nitrous oxide: a clinical study. Acta Anaesthesiol Scand **43**: 411-414, Fußnote 385, Seite 182.

James, M. F. M. (1999) Nitrous oxide: still useful in the year 2000? Curr Opin Anaesthesiol **12**: 461-466, Fußnote 396, Seite 188.

Janiszewski, D. J., Galinkin, J. L., Klock, A., Coalson, D. W., Pardo, H., Zacny, J. P. (1999) The effects of Sevoflurane and nitrous oxide, alone and in combination, on analgesia, mood and psychomotor performance in healthy volunteers. Anesth Analg **88**: 1149-1154, Fußnote 87, Seite 66.

Jensen, A. G., Kalman, S. H., Nyström, P-O. (1992) Anaesthetic technique does not influence postoperative bowel function: a comparison of Propofol, nitrous oxide and Isoflurane. Can J Anaesth **39**: 938-943, Fußnote 126, Seite 82.

Jevtović-Todorović, V., Todorović, S. M., Mennerick, S., Powell, S., Dirkanian, K., Benshoff, N., Zorumski, C. F., Olney, J. W. (1998) Nitrous oxide is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. Nat Med **4**: 460-464, Fußnote 51, Seite 51.

Jones, J. G., Sapsford, D. J., Wheatley, R. G. (1990) Postoperative hypoxaemia: mechanisms and time course. Anaesthesia **45**: 566-573, Fußnote 98, Seite 70.

Jung, R., Reinsel, R., Marx, W., Galicich, J., Bedford, R. (1992) Isoflurane and nitrous oxide: comparative impact on cerebrospinal fluid pressure in patients with brain tumors.
Anesth Analg **75**: 724-728, Fußnote 176, Seite 99.

Kaieda, R., Todd, M. M., Warner, D. (1989) The effects of anesthetics and pCO_2 on the cerebrovascular, metabolic and electroencephalographic responses to nitrous oxide in the rabbit. Anesth Analg **68**: 135-143, Fußnote 178, Seite 100.

Kalkman, C. J., Ubags, L. H., Been, H.D., Swaan, A., Drummond, J. C. (199%) Improved amplitude of myogenic motor evoked responses after paired transcraniel electrical stimulation during Sufentanil/nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology **83**: 270-276, Fußnote 65, Seite 59.

Kanmura, Y., Sakai, J., Yoshinaka, H., Shirao, K. (1999) Causes of nitrous oxide contamination in operating rooms.
Anesthesiology **90**: 693-696, Fußnote 344, Seite 163.

Kano, Y., Sakamotom S, Sakurayam K, Kubotam T, Hidam K, Sudam K, Takakum F. (1981) Effect of nitrous oxide on human bone marrow cells and its synergistic effect with methionine and methotrexate on functional folate deficiency. Cancer Research **41**: 4698-4701, Fußnote 242, Seite 126.

Karabiyik, L., Boukirli, F., Celebi, H., Göksu, N. (1996) Effect of nitrous oxide on middle ear pressure: a comparison between inhalational anaesthesia with nitrous oxide and TIVA.
European J Anaesthesiol **13**: 27-32, Fußnote 142, Seite 89.

Karasawa, F., Ohshima, T., Takamatsu, I., Ehata, T., Fukuda, I., Uchihashi, Y., Satoh, T. (2000) The effect on intracuff pressure of various nitrous oxide concentrations for inflating an endotracheal tube cuff. Anesth Analg **91**: 708-713, Fußnote 113, Seite 76.

Karasawa, F., Mori, T., Kawatani, Y., Ohshima,T., Satoh, T. (2001) Deflationary phenomenon of the nitrous oxide-filled endotracheal tube cuff after cessation of nitrous oxide administration. Anesth Analg **92**: 145-148, Fußnote 115, Seite 77.

Karlsten, R. Kristensen, J. D. (1993) Nitrous oxide does not influence the surgeon's rating of operating conditions in lower abdominal surgery. Eur J Anaesthesiol **10**: 215-217, Fußnote 130, Seite 82.

Karuri, A. R., Kugel, G., Engelking, L. R., Kumar, M. S. A. (1998) Alterations in catecholamine turn-over in specific regions of the brain following acute exposure to nitrous oxide. Brain Res Bull **45**: 557-561, Fußnote 56, Seite 53.

Katoh, T., Ikeda, K., Bito, H.(1997) Does nitrous oxide antagonize Sevoflurane-induced hypnosis? Br. J Anesth **79**: 465-468, 76, Seite 63.

Kawamura, R., Stanley, T., English, J. B., Hill, G. E., Liu ,W-S., Webster, L. R. (1980) Cardiovascular response to nitrous oxide exposure for two hours in man. Anesth Analg **59**: 93-99, Fußnote 191, Seite 103.

Kehlet, H. (1989) Surgical stress: the role of pain and analgesia. Br J Anaesth **63**: 189-195, Fußnote 122, Seite 80.

Khine, H. H., Corddry, D. H., Kettrick, R. G., Martin, T. M., McCloskey, J. J., Rose, J. B., Theroux, M. C., Zagnoev, M. (1997) Comparison of cuffed and uncuffed endotracheal tubes in young children during general anesthesia. Anesthesiology **86**: 627-631, Fußnote 339, Seite 162.

Knill-Jones, R. P., Rodriguez, L. V., Moir, D. D., Spence, A. A. (1972) Anaesthetic practice and pregnancy. A controlled survey of women anesthetists in the United Kingdom. Lancet **2**: 1326-1328, Fußnote 260, Seite 134.

Koblin, D. D., Waskell, L., Watson, J. E., Stokstad, E. L. R., Eger II, E. I. (1982) Nitrous oxide inactivates methionine synthetase in human liver. Anesth Analg **61**: 75-78, Fußnote 228, Seite 123.

Koblin, D. D., Tomerson, B. W. (1990) Dimethylthiourea, a hydroxyl radical scavenger, impedes the inactivation of methionin synthase by nitrous oxide in mice. Br J Anaesth **64**: 214-223, Fußnote 235, Seite 124.

Kolbitsch, Ch., Lorenz, I., Keller, Ch., Schmidauer, Ch., Hörmann, Ch., Benzer, A. (1999) The influence of increasing concentrations of nitrous oxide on cerebral blood flow velocity in hypocapnic patients with brain tumors. Euro J Anaesthesiol **16**: 543-546, Fußnote 184, Seite 101.

Komatsu, T., Shingu, K., Tomemori, N., Urabe, N., Mori, K. (1981) Nitrous oxide activates the supraspinal pain inhibition system. Acta Anaesthesiol Scand **25**: 519-522, Fußnote 39, Seite 47.

Kondo, H., Osborne, M. L., Kolhouse, J. F., Binder, M. J., Prodell, E. R., Utley, C. S. (1981) Nitrous oxide has multiple deleterious effects on cobalamin metabolism and causes decreases in activities of both mammalian cobalamin-dependent enzymes in rats. J Clin Invest **67**: 1270-1283, Fußnote 237, Seite 125.

Konieczko, K. M., Chapple, J. C., Nunn, J. F. (1987) Fetotoxic potential of general anaesthesia in relation to pregnancy. Br J Anaesth **59**:449-454, Fußnote 285, Seite 141.

Korn, M., Geisel, B. (1991) Die Narkosegasbelastung in Operationssälen und Möglichkeiten für das Umgebungs- und Biomonitoring. Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed **26**: 312-321, Fußnote 331, Seite 160.

Kozmary, St. V., Lampe, G. H., Benefiel, D., Cahalan, M.K., Wauk, L. Z., Whitendale, P., Schiller, N. B., Eger II, E. I. (1990) No finding of increased myocardial ischemia during or after carotid endarterectomy under anesthesia with nitrous oxide. Anesth Analg **71**: 591-596, Fußnote 201, Seite 106.

Krapez, J. R., Saloojee, Y., Hinds, C. J., Hackett, G. H., Cole, P. V. (1980) Blood concentrations of nitrous oxide in theatre personnel. Br J Anaesth **52**: 1143-1148, Fußnote 328, Seite 159.

Kripke, B. J., Kelman, A. D., Shah, N. K., Balogh, K., Handler, A. H. (1976) Testicular reaction to prolonged exposure to nitrous oxide. Anesthesiology **44**: 104-113, Fußnote 290, Seite 143.

Kristensen, H. H., Berthelsen, P. G. (1994) Risus sardonicus and laughing gas-when nitrous oxide lost its innocence.
Acta Anaesthesiol Scand **38**: 751-752, Fußnote 246, Seite 128.

Krogh, B., Jensen, P. J., Henneberg, S. W., Hole, P., Kronborg, O. (1994) Nitrous oxide does not influence operating conditions or postoperative course in colonic surgery.
Br J Anaesth **72**: 55-57, Fußnote 128, Seite 82.

Kugel, G., Letelier, C., Zive, M. A., King, J. C. (1990) Nitrous oxide and infertility. Anesth Prog **37**: 176-180, Fußnote 291, Seite 144.

Kugel, G., Zive, M., Agarval, R. K., Beumer, J. R, Kumar, A. M. (1991) Effect of nitrous oxide on the concentrations of opioid peptides, Substance P and LHRH in the brain and β-endorphin in the pituitary. Anesth Prog **38**: 206-211, Fußnote 54, Seite 52.

Kullmann, K. Lachgas für viele Jugendliche neuer Party-Spaß. Ärzte-Zeitung Nr. 177 vom 2.10.1998, Seite 24, Fußnote 21, Seite 40.

Lam, A. M. (1998) Management of positioning of the neurosurgical patient. Eur J Anaesthesiol ; **15**: 27-28 (Suppl 17), Fußnote 216, Seite 111.

Lamberti, L., Bigatti, P., Ardito, G., Armellino, F. (1989) Chromosome analysis in operating room personnel. Mutagenesis **4**: 95-97, Fußnote 307, Seite 150.

Landauer, B. (2001) Zum Neuen Jahr. Editorial. Anästhesiol Intensivmed **42**: 3-4, Fußnote 361, Seite 171.

Landon, M. J., Toothill, V. J. (1986) Effect of nitrous oxide on placental methionine synthase activity. Br J Anaesth **58**: 524-527, Fußnote 232, Seite 123.

Landon, M. J., Creagh-Barry, P., McArthur, S., Charlett, A. (1992) Influence of vitamine B_{12} status on the inactivation of the methionine synthase by nitrous oxide. Br J Anaesth **69**: 81-86, Fußnote 234, Seite 124.

Lane, G. A., Nahrwold, M. L., Tait, A. R., Taylor-Busch, M., Cohen, P. J. (1980) Anaesthetics as teratogens. Nitrous oxide is fetotoxic, Xenon is not. Science **210**: 899-901, Fußnote 270, Seite 138.

Lannes, M., Desparmet, J. F., Zifkin, B. (1997) Generalized seizures associated with nitrous oxide in an infant. Anesthesiology **87**: 705-708, Fußnote 20, Seite 40.

Lantz, M. M., Sziklas, J. J., Spencer, R. P (1994) Massive gastric dilatation secondary to small bowel obstruction. Demonstration by hepatobiliary images. Clin Nucl Med **19**: 464, Fußnote 119, Seite 79.

Lassen, H. C. A., Henriksen, E., Kristensen, H. S. (1956) Treatment of Tetanus. Severe bone marrow depression after prolonged nitrous oxide anaesthesia. Lancet **270**: 527-530, Fußnote 219, Seite 117.

Lecky, J. H. (1980) Anesthetic pollution in the operating room: a notice to operating room personnel. Anesthesiology **52**: 157-159, Fußnote 310, Seite 153.

Lederhaas, G., Brock-Utne, J. G., Negrin, R. S., Riley, E., Brodsky, J. B. (1995) Is nitrous oxide safe for bone marrow harvest? Anesth Analg **80**: 770-772, Fußnote 239, Seite 125.

Lederhas, G., Negrin, R., Brodsky, J. B., Brock-Utne, J. G. (1992) Safety of nitrous oxide for bone marrow harvests. Anesthesiology **77**: A 1074, Fußnote 240, Seite 125.

Lee, P., Smith, I., Piesowicz, A., Brenton, D. (1999) Spastic paresis after anaesthesia. Lancet **353**: 554, Fußnote 254, Seite 129.

Leelataweewud, P., Vann, W. F. Jr, Dilley, D. C., Lucas, W. J. (2000) The physiological effects of supplemental oxygen versus nitrous oxide/ oxygen sedation of pediatric dental patients. Pediatr Dent **22**: 125-133, Fußnote 15, Seite 38.

Logan, M., Farmer, J. G. (1989) Anaesthesia and the ozone layer. Editorial. Br J Anaesth **63**. 645-647, Fußnote 363, Seite 171.

Lumb, M., Sharer, N., Deacon, R., Jennings, P., Purkiss, P., Perry, J., Chanarin, I. (1983) Effects of nitrous oxide induced inactivation of cobalamin on methionine and *S*-adenosylmethionin metabolism in the rat. Biochim Biophys Acta **756**: 354-359, Fußnote 229, Seite 123.

Lundeen, G., Manohar, M., Parks, Ch. (1983) Systemic distribution of blood flow in swine while awake and during 1,0 and 1,5 MAC Isoflurane anesthesia with or without 50% nitrous oxide. Anesth Analg **62**: 499-512, Fußnote 193, Seite 104.

Malan, P. T., DiNardo, J. A., Isner, R. J., Frink, Jr. E. J., Goldberg, M., Fenster, P. E., Brown, E. A., Depa, R., Hammond, L. C., Mata, H. (1995) Cardiovascular effects of Sevoflurane compared with those of Isoflurane in volunteers. Anesthesiology **83**: 918-928, Fußnote 215, Seite 110.

Marx, G. F.(1985) The N_2O-Dilemma. Editorial. Obst Anaesth Digest **5**; 126-128, Fußnote 286, Seite 142.

Marx, T., Fröba, G., Zwing, M., Knobloch, V., Georgiell, M. (1997) Effektivität der Narkosegasabsaugung nach EN 740 unter Berücksichtigung der Geräteleckage und des Frischgasflows. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther **32**: 101-104, Fußnote 332, Seite 161.

Marx, T. (1998) Belastungen des Arbeitsplatzes und der Umwelt mit Narkosegasen. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed **33**: 64-75, Fußnote 357, Seite 166.

Marx, T. (1998) Belastung von Arbeitsplatz und Umwelt mit Narkosegasen. Z Allg Med **75**: 192-196, Fußnote 379, Seite 179.

Marx, T., Zwing, N., Köble, R., Fröba, G., Klampp, D., Georgieff, M. (1998) Lachgas als Leitsubstanz zur Beurteilung der Arbeitsplatzbelastung mit Narkosegasen. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther **33**: 27-31, Fußnote 327, Seite 159.

Masuhr, K. F. (1989) Funikuläre Myelose in: Neurologie, Duale Reihe, 1. Auflage Hippokrates Verlag, Stuttgart, Fußnote 255, Seite 130.

Matta, B. F., Lam, A. M. (1995) Nitrous oxide increases cerebral blood flow velocity during pharmacologically induced EEG silence in humans. J Neurosurg Anesthesiol **7**: 89-93, Fußnote 173, Seite 99.

McGregor, D. G., Senjem, D. H., Mazze, R. I. (1999) Trace nitrous oxide levels in the post anesthesia care unit. Anesth Analg **89**: 472-475, Fußnote 352, Seite 164.

McMenemin, M., Parbrook, G. D. (1988) Comparison of the effects of subanaesthetic concentrations of Isoflurane or nitrous oxide in volunteers. Br J Anaesth **60**: 56-63, Fußnote 12, Seite 37.

McMorrow, A. M., Adams, R. J., Rubenstein, M. N. (1995) Combined system disease after nitrous oxide anesthesia: a case report. Neurology **45**: 1224-1225, Fußnote 251, Seite 129.

Meier, A., Jost, M., Rüegger, M., Knutti, R., Schlatter, Ch. (1995) Narkosegasbelastung des Personals in der Kinderanästhesie. Anästhesist **44**: 154-162, Fußnote 337, Seite 162.

Melnick, B., Johnson, L. (1987) Effects of eliminating nitrous oxide in outpatient anesthesia. Anesthesiology **67**: 982-984, Fußnote 150, Seite 93.

Mennerick, St, Jevtović-Todorović, V., Todorović, S. M., Shen W., Olney, J. W., Zorumski C. F. (1998) Effect of nitrous oxide on excitatory and inhibitory synaptic transmission in hippocampal cultures. J Neurosci **18**: 9716-9726, Fußnote 50, Seite 51.

Meuser, T., Grond, S., Lynch, J., Irnich, M. F., Lehmann, K. A. (1997) Stand der Analgesie und Anästhesie in der Geburtshilfe. Eine Umfrage aus Nordrhein Westfalen. Anästhesist **46**: 532-535, Fußnote 23, Seite 41.

Meuser, T., Eichler, F., Grond, S., Winkler, B., Lehmann, K. A. (1998) Anästhesieverfahren zur Sectio caesarea in Deutschland. Eine Umfrage. Anaesthesist **47**: 557-564, Fußnote 27, Seite 42

Michaud, L., Gottrand, F., Ganga-Zandzou, P. S., Quali, M., Vetter-Lafargue, A., Lambilliotte, A., Dalmas, S., Turck, D. (1999): Nitrous oxide sedation in pediatric patients undergoing gastrointestinal endoscopy. JPGN **28**: 310-314, Fußnote 18, Siehe 39.

Mitchell, M. M., Prakash, O., Rulf, E. N. R., van Daele, M. E. R. M., Cahalan, M. K., Roelandt, J. R. T. C. (1989) Nitrous oxide does not induce myocardial ischemia in patients with ischemic heart disease and poor ventricular function. Anesthesiology **71**: 526-534, Fußnote 200, Seite 105.

Mitchell, V., Adams, T., Calder, I. (1999) Choice of cuff inflation medium during nitrous oxide anaesthesia. Anaesthesia **54**: 32-36, Fußnote 112, Seite 76.

Moffitt, E., Gary, R. J.; Raymond, M. J., Matloff, J. M., Bussel, J. A. (1983) Nitrous oxide added to Halothane reduces coronary flow and myocardial oxygen consumption in patients with coronary disease. Can Anaesth Soc J **30**: 5-9, Fußnote 199, Seite 105.

Moseley, H., Kumar, A. Y., Shankar, B., Rao, P. S., Homi, J. (1987) Should air-oxygen replace nitrous oxide-oxygen in general anaesthesia? Anaesthesia **42**: 609-612, Fußnote 389, Seite 185.

Muir, J. J., Warner, M. A., Offord, K. P., Buck, C. F., Harper, J. V., Kunkel, S. E. (1987) Role of nitrous oxide and other factors in postoperative nausea and vomiting: a randomised and blinded prospective study. Anesthesiology **66**: 513-518, Fußnote 156, Seite 94.

Murakawa, M., Adachi, T., Nakao, S-I., Seo, N., Shingu, K., Mori, K. (1994) Activation of the cortical and medullary dopaminergic systems by nitrous oxide in rats: a possible neurochemical basis for psychotropic effects and postanesthetic nausea and vomiting. Anesth Analg **78**: 376-381, Fußnote 55, Seite 53.

Nakata, Y., Goto, T., Ishiguro, Y., Terui, K., Niimi, Y., Morita, S. (1999) Xenon suppresses the hypnotic arousal in response to surgical stimulation. J Clin Anesth **11**: 305-309, Fußnote 375, Seite 178.

Nakata, Y., Goto, T., Morita, S. (1999) Effects of Xenon on hemodynamic responses to skin incision in humans. Anesthesiology **90**: 406-410, Fußnote 371, Seite 178.

Nakata, Y., Goto, T., Niimi, Y., Morita, S. (1999) Cost analysis of Xenon anesthesia: a comparison with nitrous oxide-Isoflurane and nitrous-oxide-Sevoflurane anesthesia. J Clin Anesth **11**: 477-481, Fußnote 376, Seite 179.

Nagata, A., Nakao, S., Nishizawa, N., Masuzawa, M., Inada, T., Murao, K., Miyamato, E., Shingu, K. (2001) Xenon inhibits but N_2O enhances Ketamine-induced c-Fos-expression in the rat posterior cingulate and retrosplenial cortices. Anesth Analg **92**: 362-368, Fußnote 52, Seite 51.

Nalos, M., Pittner, A., Ehrmann, U., Ploner, F., Radermacher, P., Georgieff, M., Fröba, G. (2001) Effects of nitrous oxide, Xenon and TIVA during porcine non-strangulated intestinal obstruction, Publikation in Vorbereitung, Fußnote 133, Seite 84.

Nathan, H. J. (1989) Control of hemodynamics prevents worsening of myocardial ischemia when nitrous oxide is administered to Isoflurane-anesthetized dogs. Anesthesiology **71**: 686-694, Fußnote 199, Seite 105.

Neumann, G. G., Sidebotham, G., Negoianu, E., Bernstein, J., Kopmann, A. F., Hicks, R. G., West, T. S., Haring, L. (1993) Laparoscopy explosion hazards with nitrous oxide. Anesthesiology **78**: 875-879, Fußnote 134, Seite 85.

Newton, C., Fitz-Henry, J., Bogod, D. (1999) The occupational exposure of midwives to nitrous oxide- a comparison between two labour suites. Int J Obstet Anesth **8:** 7-10, Fußnote 353, Seite 165.

Newton, D. E. F., Thornton, C., Creagh-Barry, P., Doré, C. J. (1989) Early cortical auditory evoked response in anaesthesia: comparison of the effects of nitrous oxide and Isoflurane. Br J Anaesth **62**: 61-65, Fußnote 68, Seite 60.

Ng, J-M. ,Hwang, N-C. (2000) Inhaling nitrous oxide reduces the induction dose requirement of Propofol. Anesth Analg **90**: 1213-1216, Fußnote 82, Seite 65.

Ngai, S. H., Finck, A. D. (1982) Prolonged exposure to nitrous oxide decreases opiate receptor density in rat brainstem. Anesthesiol **57**: 26-30, Fußnote 35, Seite 46.

Nguyen Tu, H., Saidi, N., Lieutaud, T., Bensaid, S., Menival, V., Duvaldestin, P. (1999) Nitrous oxide increases endotracheal cuff pressure and the incidence of tracheal lesions in anesthetized patients. Anesth Analg **89**: 187-190, Fußnote 111, Seite 76.

Nishino, T., Isono, S., Ide, T. (1999) A low concentration of nitrous oxide reduces dyspnoea produced by a combination of hypercapnia and severe elastic load. Br J Anaesth **82**: 14-19, Fußnote 101, Seite 70.

Northwood, D., Sapsford, D. J., Jones, J. G., Grifftihs, D., Wilkins, C. (1991) Nitrous oxide sedation causes post-hyperventilation apnoea. Br J Anaesth **67**: 7-12, Fußnote 100, Seite 70.

Nunn, J. F., Sharer, N. M., Gorchein, A., Jones, J. A., Wickramasinghe, S. N. (1982) Megaloblastic haemopoiesis after multiple short-term exposure to nitrous oxide. Lancet **1**: 1379-1381, Fußnote 223, Seite 120.

Nunn, J. F. (1987) Clinical aspects of the interaction between nitrous oxide and vitamin B12. Br J Anaesth **59**: 3-13, Fußnote 245, Seite 127.

Odontical Society Great Britain. (1869) Stickstoff-Oxydul als Anaestheticum und die Anwendung des Stickstoff-Oxyduls bei Zahn- und anderen chirurgischen Operationen. Übersetzung von zur Nedden, A. D. C. Ash & Sons (Hrsg.), Berlin, Fußnote 13, Seite 37.

Oelhaf, H.(1999) Verteilung, Trends und Chemie von Spurengasen. pp 38-56. In: Zellner R. , Peter, T., Dämmer K., Quintern, L. (Hrsg) 10 Jahre Deutsche Ozonforschung (1989-1999). Eine Dokumentation des Ozonforschungsprogramms des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, 1. Auflage, Verlag für Marketing und Forschung, Worms, Fußnote 369, Seite 174.

Pagel, P. S., Kampine, J. P., Schmelling, W.T., Warltier, D. C. (1990) Effects of nitrous oxide on myocardial contractility as evaluated by the preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumentated dogs. Anesthesiology **73**: 1148-1157, Fußnote 205, Seite 106.

Pandit, U. A. , Malviya, S., Lewis, I. H. (1995) Vomiting after outpatient tonsillectomy and adenoidectomie in children: the role of nitrous oxide. Anesth Analg **80**: 230-233, Fußnote 162, Seite 96.

Pannwitz, K-H. (1993) Arbeitsschutz im Krankenhaus, Teil 1: Grundlagen, Meßtechnik, Messungen im OP-Bereich. Drägerheft **355**:11-19, Fußnote 322, Seite 158.

Parbrook, G. D. (1967) Leucopenic effects of prolonged nitrous oxide treatment. Brit J Anaesth **39**: 119-127, Fußnote 221, Seite 118.

Pedersen, F. M., Wilken-Jensen, C., Knudsen, F., Lindekar, A. L., Svare, E. I. (1993) The influence of nitrous oxide on recovery of bowel function after abdominal hysterectomy. Acta Anaesthesiol Scand **37**: 692-696, Fußnote 129, Seite 82.

Pema, P. J., Horak, H. A., Wyatt, R. H. (1998) Myelopathy caused by nitrous oxide toxicity. Am J Neuroradiol **19**: 894-896, Fußnote 252, Seite 129.

Perić, M., Vraneš, Z., Marušić, M. (1991) Immunological disturbances in anaesthetic personnel chronically exposed to high occupational concentrations of nitrous oxide and Halothane. Anaesthesia **46**: 531-537, Fußnote 317, Seite 155.

Perreault, L., Normandin, N., Plamondon, L., Blain, R., Rousseau, P., Girard, M., Forget, G. (1982) Tympanic membrane rupture after anesthesia with nitrous oxide. Anesthesiology **57**: 325-326, Fußnote 140, Seite 88.

Perreault, L., Normandin, N., Plamondon, L., Blain, R., Rousseau, P., Girard, M., Forget, G. (1982) Middle ear pressure variations during nitrous oxide and oxygen anaesthesia. Can Anaesth Soc **29**: 428-434, Fußnote 141, Seite 88.

Petersen, J. K. (1994) Nitrous oxide analgesia in dental practice. Acta Anesthesiol Scand **38**: 773-774, Fußnote 17, Seite 39.

Petersen-Felix, S., Luginbühl, M., Schnider, T. W., Curatolo, M., Arendt-Nielsen, L., Zbinden, A. M. (1998) Comparison of the analgesic potency of Xenon and nitrous oxide in humans evaluated by experimental pain. Br J Anaesth **81**: 742-747, Fußnote 374, Seite 178.

Pettis, M. S., Witzeling, T. M., Sill, J. C., Hughes, J. M., Rorie, D. K., Blaise, G. A (1989) Nitrous oxide constricts coronary arteries in pigs via an endothelium dependant mechanism. Anesthesiology **71**: A533, Fußnote 208, Seite 107.

Petty, R., Stevens, R., Erickson, S., Lucio, J., Kao, T-C. (1996) Inhalation of nitrous oxide expands epidural air bubbles. Reg Anesth **21**: 144-148, Fußnote 143, Seite 89.

Philbin, D. M., Föex, P., Drummond, G., Lowenstein, E., Ryder, W. A., Jones, L. A. (1985) Postsystolic shortening of canine left ventricle supplied by a stenotic coronary artery when nitrous oxide is added in the presence of narcotics. Anesthesiology **62**: 166-174, Fußnote 203, Seite 106.

Piggott, S. E., Bogod, D. G., Rosen, M., Rees, G. A. D., Harmer, M. (1990) Isoflurane with either 100% oxygen or 50% nitrous oxide in oxygen for Caesarean section. Br J Anaesth **65**: 325-329, Fußnote 31, Seite 43.

Porkkala, T., Jänti, V., Kaukinen, S., Häkkinen, V. (1997) Nitrous oxide has different effects on the EEG and somatosensory evoked potentials during Isoflurane anaesthesia in patients.
Acta Anaesthesiol Scand **41**: 497-501, Fußnote 64, Seite 59.

Pothmann, W., Shimada, K., Goerig, M., Fuhlrott, M., Schulte am Esch, J. (1991) Belastungen des Arbeitsplatzes durch Narkosegase. Ursachen und Prävention. Anästhesist **40**: 339-346, Fußnote 335, Seite 162.

Primosh, R. E., Buzzi, I. M., Jerrell, G. (2000) Monitoring pediatric patients with nasal mask capnography. Pediat Dentist **22**: 120-124, Fußnote 16, Seite 38.

Quock, R. M., Best, J. A., Chen, D. C., Vaughn, L. K., Porthoghese, P. S., Takemori, A. E. (1990) Mediation of nitrous oxide analgesia in mice by spinal and supraspinal κ -opioid-receptors. EJP **175**: 97-100, Fußnote 40, Seite 47.

Radke, J., Fabian, P. (1991) Die Ozonschicht und ihre Beeinflussung durch N_2O und Inhalationsanästhetika. Anästhesist **40**: 429-433, Fußnote 365, Seite 172

Raeder, J. C. (1996) Nitrous oxide: still a role in anaesthesia? Curr Opin Anaesth **9**: 279-284, Fußnote 393, Seite 186.

Rainbauer, H. (1997) Narkosegase. Sichere Arbeit **2**: 26-29, Fußnote 334, Seite 161.

Rampil, I. J., Kim, J-S., Lenhard, R., Negishi, C., Sessler, D. I. (1998) Bispectral EEG during nitrous oxide administration. Anesthesiology **89**: 671-677, Fußnote 60, Seite 55.

Ratcliff, A. (1991) The contribution of medical nitrous oxide to the greenhouse effect. Health Trends **23:** 119-120, Fußnote 368, Seite 173.

Redfern, N. (1990) Morbidity among anaesthetists.
Br J Hosp Med **43**: 377-381, Fußnote 312, Seite 154.

Reinelt, H., Marx, T., Schirmer, U., Schmidt, M. (2000) Xenon expenditure and nitrogen accumulation in closed system anaesthesia. Anaesthesia **55**: 1-5, Fußnote 377, Seite 179.

Reinelt, H., Schirmer, U., Marx, T., Topalidis, P., Schmidt, M. (2001) Diffusion of Xenon and nitrous oxide into the bowel. Anesthesiology **94**: 475-477, Fußnote 120, Seite 80.

Reitz, M., Antonini-Rumpf, E., Lanz, E. (1993) DNA single strand breaks in peripheral human lymphocytes after anesthesia with Isoflurane-nitrous oxide-oxygen. Drug Res **43**: 1258-1261, Fußnote 297, Seite 148.

Reiz, S. (1983) Nitrous oxide augments the systemic and coronary haemodynamic effects of Isoflurane in patients with ischaemic heart disease. Acta Anaesthesiol Scand **27**: 464-469, Fußnote 106, Seite 106.

Revenas, B., Lindhold, C. (1976) Pressure and volume changes in tracheal tube cuffs during anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand **20**: 321, Fußnote 108, Seite 75.

Roald, O. K., Forsmann, M., Heier, M. S., Steen, P. A. (1991) Cerebral effects of nitrous oxide when added to low and high concentrations of Isoflurane in the dog. Anesth Analg **72**: 75-79, Fußnote 177, Seite 99.

Roizen, M. F., Saidman, L. J.(1994) Redefining anesthetic management: Goals for the anesthesiologist. Anesthesiology **80**: 251-252, Fußnote 71, Seite 62.

Röpcke, H., Schwilden, H. (1996) Interaction of Isoflurane and nitrous oxide combinations similar for median electroencephalographic frequency and clinical anesthesia. Anesthesiology **84**: 782-788, Fußnote 74, Seite 63.

Röpcke, H., Schwilden, H.(1996) Die Interaktion von Stickoxidul und Enfluran bei einem EEG-Median von 2-3 Hz ist additiv, aber schwächer als bei 1,0 MAC. Anaesthesist **45**: 819-825, Fußnote 73, Seite 63.

Röpcke, H., Wartenberg, H. C., Könen-Bergmann, M., Hoeft, A. (2001) Die Interaktion von Desfluran und Stickoxidul auf das EEG während chirurgischer Eingriffe ist additiv. Anästhesiol Intensivmed 42: 16-22, Fußnote 78, Seite 64.

Rorie, D. K., Tyce, G. M., Sill, J. C. (1986) Increased Norepinephrine release from dog pulmonary artery caused by nitrous oxide. Anesth Analg **64**: 560-564, Fußnote 214, Seite 109.

Rosen, M. A., Roizen, M. F., Eger II, E. I., Glass, R. H., Martin, M., Dandekar, P. V., Dailey, P. A., Litt, L. (1987) The effect of nitrous oxide on *in vitro* fertilization success rate. Anesthesiology **67**: 42-44, Fußnote 288, Seite 142.

Rothhammer, A.(1987) Lachgas in der Kombinationsnarkose: Quantitative Aspekte des Wirkanteils von N_2O. Anästhesist **36**: 333-339, Fußnote 72, Seite 62.

Rowland, A. S., Baird, D. D., Shore, D. L., Weinberg, C. R., Savitz, D. A., Wilcox, A. J. (1995) Nitrous oxide and spontaneous abortion in female dental assistants. Am J Epidemiol **141**: 531-538, Fußnote 266, Seite 137.

Rowland, A. S., Baird, D. D., Weinberg, C. R., Shore, D. L., Shy, C. M., Wilcox, A. J. (1992) Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide. N Engl J Med **327**: 993-997, Fußnote 265, Seite 136.

Royston, D., Jordan, C., Jones, J. G. (1983) Effect of subanaesthetic concentrations of nitrous oxide on the regulation of ventilation in man. Br J Anaesth **55**: 449-455, Fußnote 95, Seite 69.

Royston, B. R., Nunn, J. F., Weinbren, H. K., Royston, D., Cormack, R. S. (1988) Rate of inactivation of human and rodent hepatic methionine synthase by nitrous oxide. Anesthesiology **68**: 213-216, Fußnote 233, Seite 123.

Rupreht, J., Dworacek, B., Bonke, B., Dzoljic, M. R., van Eijndhoven J. H. M., de Vlieger, M. (1985) Tolerance to nitrous oxide in volunteers. Acta Anaesthesiol Scand **29**: 635-638, Fußnote 36, Seite 46.

Rüsch, D., Happe, W., Wulf, H. (1999) Postoperative Übelkeit und postoperatives Erbrechen nach Strabismuschirurgie bei Kindern. Anaesthesist **48**: 80-88, Fußnote 155, Seite 45.

Russel, G. B., Snider, M. T., Richard, R.B., Loomis, J.L. (1990) Hyperbaric nitrous oxide as a sole agent in humans. Anesth Analg **70**: 289-295, Fußnote 8, Seite 33.

Samra, S. K., Deutsch, G., Arens, J. F. (1988) Effect of nitrous oxide on global and regional cerebral blood flow in humans. Anesthesiology **69** A536, Fußnote 171, Seite 99.

Santos, A. C., Pedersen, H. (1994) Current controversies in obstetric anesthesia. Anesth Analg **78**: 753-760, Fußnote 287, Seite 142.

Scheinin, B., Lindgren, L., Scheinin, T. M. (1990) Perioperative nitrous oxide delays bowel function after colonic surgery. Br J Anaesth **64**: 154-158, Fußnote 121, Seite 80.

Schirmer, U. (1998) Lachgas. Entwicklung und heutiger Stellenwert. Anaesthesist **47**: 245-255, Fußnote 395, Seite 187.

Schnitzler, M., Kilbride, M. J., Senagore, A. (1992) Effect of epidural analgesia on colorectal anastomotic healing and colonic motility. Regional Anaesthesia **17**: 143-147, Fußnote 131, Seite 83.

Schulte am Esch, J., Thiemig, I., Pfeifer, G., Entzian, W. (1979) Die Wirkung einiger Inhalationsanästhetika auf den intrakraniellen Druck unter besonderer Berücksichtigung des Stickoxidul. Anaesthesist **28**: 136-141, Fußnote 174, Seite 99.

Schulte-Sasse, U., Hess, W., Tarnow, J. (1982) Pulmonary vascular responses to nitrous oxide in patients with normal and high pulmonary vascular resistance. Anesthesiology **57**: 9-13, Fußnote 213, Seite 109.

Sensi A.: Agriculture and climate change, EU Communication to UNFCC, final version 10.6.1999, Fußnote 2, Seite 25.

Sessler, D.I., Stoen, R., Olofsson, C., Chow, F. (1989) Lower esophageal contractility predicts movement during skin incision in patients anesthetized with Halothane, but not with nitrous oxide and Alfentanil. Anesthesiology, **70**: 42-46, Fußnote 70, Seite 61.

Sessler, D. I., Badgwell, J. M. (1998) Exposure of postoperative nurses to exhaled anesthetic gases. Anesth Analg **87**: 1083-1088, Fußnote 351, Seite 164.

Shapira, S. C., Weiss, Y. S. (1996) Analgesia for labour. Curr Opin Anesthesiol **9**: 207-210, Fußnote 25, Seite 42.

Sharer, N. M., Nunn, J. F., Royston, J. P., Chanarin, I. (1983) Effects of chronic exposure on methionine synthetase activity. Br J Anaesth **55**: 693-701, Fußnote 227, Seite 123.

Sheffer, L., Steffenson, J. L., Birch, A. A.(1972) Nitrous-oxide-induced diffusion hypoxia in patients breathing spontaneously. Anesthesiology **37**: 436-439, Fußnote 93, Seite 69.

Sherman S. J., Cullen B. (1988) Nitrous oxide and the greenhouse effect. Anesthesiology, **68**: 817-818, Fußnote 3, Seite 25.

Shnider, S. M., Webster, G. M. (1965) Maternal and fetal hazards of surgery during pregnancy. Am J Obst Gynecol 92: 891-900, Fußnote 281, Seite 141.

Siker, D., Pagel, P.S., Pelc, L. R., Kampine, J. P., Schmeling, W. T., Warltier, D. C. (1992) Nitrous oxide impairs functional recovery of stunned myocardium in Barbiturate-anesthetized, acutely instrumented dogs. Anesth Analg **75**: 539-548, Fußnote 207, Seite 107.

Skacel, P. O., Hewlett, A. M., Lewis, J. D., Lumb, M. Nunn, J. F., Chanarin, I. (1983) Studies on the haemopoetic toxicity of nitrous oxide in man. Br J Haematol, **53**: 189-200, Fußnote 226, Seite 122.

Slavik, J. R., Lamantia, K. R., Kopriva, Ch.J., Prokop, E., Ezekowitz, M. D., Barash, P. G. (1988) Does nitrous oxide cause regional wall motion abnormalities in patients with coronary artery disease? Anesth Analg **67**: 695-700, Fußnote 198, Seite 105.

Smith, B. E. (1963) Fetal prognosis after anesthesia during gestation. Anesth Analg **42**:521-526, Fußnote 280, Seite 141.

Smith, B. E., Gaub, M. L., Moya, F. (1965) Teratogenic effects of anesthetic agents: nitrous oxide. Anesth Analg **44**:726-731, Fußnote 267, Seite 137.

Smith, D. A. (1998) Hazards of nitrous oxide exposure in healthcare personnel. J Am Ass Nurse Anesth. **66**: 390-393, Fußnote 314, Seite 154.

Spence, A. A. (1987) Environmental pollution by inhalation anaesthetics. Br J Anaesth **59**: 96-103, Fußnote 278, Seite 140.

Splinter, W. M., Roberts, D. J., Rhine, E. J., MacNeill, H. B., Komocar, L. (1995) Nitrous oxide does not increase vomiting in children after myringotomy. Can J Anaesth **42**: 274-276, Fußnote 161, Seite 96.

Sprehn, M., Faber, T., Osgaard, O. (1992) Life-threatening tension pneumocephalus after nitrous oxide anaesthesia. Anaesthesia **47**: 174, Fußnote 144, Seite 90.

Stanton-Hicks, M. (1993). Perioperative epidural analgesia and anesthesia. Curr Opin Anesthesiol **6**: 808-812, Fußnote 132, Seite 83.

Steffey, E. P., Johnson, B. H., Eger II, E. I. (1980) Nitrous oxide intensifies the pulmonary arterial pressure response to venous injection of carbon dioxide in the dog. Anesthesiology **52**: 52-55, Fußnote 146, Seite 90.

Stenquist O. (1994) Nitrous oxide kinetics. Acta Anaesthesiol Scand **38**:757-760, Fußnote 6, Seite 31.

Stuart, P. C., Stott, S. M., Millar, A., Kenny, G. C. N., Russell, D. (2000) Cp50 of Propofol with and without nitrous oxide 67%. Br J Anaesth **84**: 638-539, Fußnote 80, Seite 65.

Sturrock, J. E., Nunn, J. F. (1976) Synergism between Halothane and nitrous oxide in the production of nuclear abnormalities in the dividing fibroblast. Anesthesiology **44**: 461-470, Fußnote 296, Seite 148.

Sugioka, K., Cattermole, R. W. ,Sebel, P. S. (1987) Arterial oxygen tensions measured continuously in patients breathing 21 % oxygen and nitrous oxide or air. Br J Anaesth **59**: 1548-1553, Fußnote 97, Seite 69.

Sukhani, R., Lurie, J. Jabamoni, R. (1994) Propofol for ambulatory gynaecologic laparoscopy: does omission of nitrous oxide alter postoperative emetic sequelae and recovery? Anesth Analg **78**: 831-835, Fußnote 160, Seite 95.

Sun, X-G., Su, F., Shi, Y-Q. Lee, C. (1999) The second gas effect is not a valid concept. Anesth Analg **88**: 188-192, Fußnote 106, Seite 72.

Swan, M. D. , Crawford, M. W., Pua, L., Stephens, D., Lerman, H. (1999) Additive contribution of nitrous oxide to Sevoflurane minimum alveolar concentration for tracheal intubation in children. Anesthesiology **91**: 667-671, Fußnote 77, Seite 63.

Taheri, Sh., Eger II, E. I. (1999) A demonstration of the concentration and second gas effect in humans anesthetized with nitrous oxide and Desflurane. Anesth Analg **89**:774-780, Fußnote 107, Seite 73.

Takács, J. (1996) N_2O-induzierte akute funikuläre Myelose bei latentem Vitamin B_{12}-Mangel. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. **31**: 525-528, Fußnote 253, Seite 129.

Tannenbaum, T. N., Goldberg, R. J. (1985) Exposure to anaesthetic gases and reproductive outcome. A review of the epidemiologic literature. J Occup Med **27**: 659-668, Fußnote 277, Seite 140.

Taylor E., Feinstein, R., White, P. F., Soper, N. (1992) Anesthesia for laparoscopic cholecystectomy. Is nitrous oxide contraindicated?. Anesthesiology **76**: 541-543, Fußnote 137, Seite 87.

Technische Regeln für Gefahrstoffe-TRGS 525 in: Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege, Extrablatt Oktober 1998: 1-4, Fußnote 325, Seite 158.

Technische Regeln für Gefahrstoffe TRGS 525, Teil 3 in Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege, Extrablatt April 1999:1-6, Fußnote 326, Seite 158

Thompson J. M., Neave N., Moss, M. C., Scholey, A. B., Wesnes, K., Girdler, N. M. (1999) Cognitive properties of sedation agents: comparison of the effects of nitrous oxide and Midazolam on memory and mood. Br Dent J **187**: 557-562, Fußnote 14, Seite 38.

Thornton, C., Creagh-Barry, P., Jordan, C., Luff, N. P., Doré, C. J., Henley, M., Newton, D. E. F. (1992) Somatosensory evoked responses recorded simultaneously: differential effects of nitrous oxide and Isoflurane. Br J Anaesth **68**: 508-514, Fußnote 69, Seite 60.

Tramèr, M., Moore, A., McQuay, H. (1996) Omitting nitrous oxide in general anaesthesia: meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomised controlled trials. Br J Anaesth. **76**: 186-193, Fußnote 165, Seite 97.

Tramèr, M., Moore, A., McQuay, H. (1997) Meta-analytic comparison of prophylactic antiemetic efficacy for postoperative nausea and vomiting: Propofol anaesthesia versus omitting nitrous oxide versus total i.v. anaesthesia with Propofol. Br J Anaesth **78**: 256-259, Fußnote 166, Seite 97.

Trevisan, A., Gori, G. P. (1990) Biological Monitoring of nitrous oxide exposure in surgical areas. Am J Indust Med **17**: 357-362, Fußnote 330, Seite 160.

Triner, W.R., Bartfield, J. M., Birdwell, M., Raccio-Robak, N. (1999) Nitrous oxide for the treatment of acute migraine headache. Am J Emerg Med **17**: 252-254, Fußnote 11, Seite 37.

Tucker, J. D., Preston R. J. (1996) Chromosome aberrations, micronuclei, aneuploidy, sister chromatid exchanges, and cancer risk assessment. Mutat Res **365**: 147-159, Fußnote 295, Seite 147.

Tuman, K. J., McCarthy, R. J., Spiess, B. D., Overfield, D. M., Ivankovich, A. D. (1987) Effects of nitrous oxide on coronary perfusion after coronary air embolism. Anesthesiology **67**: 952-959, Fußnote 217, Seite 112.

Unkel, W., Peters, J. (1998) Postoperative Nausea und Emesis: Mechanismen und Behandlung. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzth **33**: 533-544, Fußnote 148, Seite 91.

Utsumi, J., Adachi, T., Miyazaki, Y., Kurata, J., Shibata, M., Murakawa, M., Arai, T., Mori, K. (1997) The effect of Xenon on spinal dorsal horn neurons: a comparison with nitrous oxide. Anesth Analg **84**: 1372-1376, Fußnote 373, Seite 178.

Vaisman, A. I. (1967) Working conditions in surgery and their effect on the health of anesthesiologists. Eksp. Khir. Anesthesziol. **3**: 44 (nur zitiert), Fußnote 258, Seite 133.

van Achterbergh, S. M., Vortser, B. J., Heyns, A. D. P. (1990) The effect of sepsis and short-term exposure to nitrous oxide on the bone marrow and the metabolism of vitamin B_{12} and folate. SAMJ **78**: 260-263, Fußnote 225, Seite 121.

van Dongen, E. P. , ter Beek, H. T., Schepens, M. A., Morshuis, W. J., Langemeijer, H. J., Kalkman, C. J., Boezeman, E. H. (1999) The influence of nitrous oxide to supplement Fentanyl/low dose Propofol anesthesia on transcranial myogenic motor-evoked potentials during thoracic aortic surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth **13**: 30-34, Fußnote 67, Seite 60.

van Dongen, E. P., ter Beek, H. T., Schepens, M. A., Morshuis, W. J., de Boer A., Aarts, L. P., Boezeman, E. H. (1999) Effect of nitrous oxide on myogenic motor potentials evoked by a six pulse train of transcranial electrical stimuli: a possible monitor for aortic surgery. Br J Anaesth **82**: 323-328, Fußnote 66, Seite 60.

Vic, P., Laguette, D., Blondin, G., Blayo, M., Thirion, S., Queinnec, C., Lew, J., Mehu, G., Broussine, L. (1999) Utilisation du mélange équimolaire oxygène-protoxyde d'azote dans un service de pédiatrie générale. Arch Pédiatr **6**: 884-888, Fußnote 19, Seite 39.

Vieira, E., Cleaton-Jones, P., Austin, J. C., Moyes, D. G., Shaw, R. (1980) Effects of low concentrations of nitrous oxide on rat fetuses. Anesth Analg **59**: 175-177, Fußnote 271, Seite 138.

Vieira, E., Cleaton-Jones, P., Moyes, D. (1983) Effects of low intermittent concentrations of nitrous oxide on the developing rat fetus. Br J Anaesth **55**: 67-69, Fußnote 272, Seite 138.

Waldmann, F., Koblin, D. D., Lampe, G. H., Wauk ,L. Z., Eger II, E. I. (1990) Haematological effects of nitrous oxide in surgical patients. Anesth Analg **71**: 618-624, Fußnote 247, Seite 128.

Watermann K. (1936) Geschichtliches über die Entdeckung der Narkose unter besonderer Berücksichtigung der Arbeiten Henry Hill Hickmanns. Inauguraldissertation. Medizinische Akademie zu Düsseldorf, Fußnote 1, Seite 22.

Watts, A. D. J., Luney, St. R., Lee, D., Gelb, A. W. (1998) Effect of nitrous oxide on cerebral blood flow velocity after induction of hypocapnia. J Neurosurg Anesthesiol **10**: 142-145, Fußnote 182, Seite 100.

Webb, S. J. S., Nunn, J. F. (1966) A comparison between the effect of nitrous oxide and nitrogen on arterial P_{O2}. Anesthesia **22**: 69-81, Fußnote 91, Seite 68.

Weigand, M. A., Bardenheuer, H. J. (1998) Neuromonitoring in der Anästhesie. Anästhesiol Intensivmed **39**: 62-70, Fußnote 58, Seite 54.

Westphal, K., Byhahn, C., Strouhal, U., Wilke, H. J., Lischke, V., Behne, M. (1998) Exposition des Aufwachraumpersonals mit Inhalationsanästhetika. Anaesthesiol Reanimat 23: 157-160, Fußnote 350, Seite 164.

Wilkowski, D. A. W., Sill, J. C. , Bonta, W., Owen, R., Bove, A. A. (1987) Nitrous oxide constricts epicardial coronary arteries without effect on coronary arterioles. Anesthesiology **66**: 659-665, Fußnote 204, Seite 107.

Wood, C., Ewen, A., Goresky, G. (1992) Exposure of operating room personnel to nitrous oxide during paediatric anaesthesia. Can J Anaesth **39**: 682-686, Fußnote 336, Seite 162.

Working Group on Public Health and Fossil-Fuel Combustion. (1997) Short term improvement in public health from global-climate policies on fossil-fuel combustion: an interim report. Lancet **350**: 1341-1349, Fußnote 367, Seite 173.

Wulf, H. (1998) Aktuelle Praxis der Anästhesie zur Sectio caesaraea an den deutschen Universitätsklinika: Ergebnisse einer Erhebung im Jahr 1996. Anaesthesist **47**: 59-63, Fußnote 26, Seite 42.

Wulf, H., Stamer, U. (1998) Aktuelle Praxis der Analgesie in der Geburtshilfe an den deutschen Universitätsklinika. Anästhesist **47**: 757-764, Fußnote 24, Seite 41.

Yang, J. C., Clark, W. C., Ngai, S. H. (1980) Antagonism of nitrous oxide analgesia by Naloxone in man. Anesthesiol **52**: 414-417, Fußnote 34, Seite 46.

Yli-Hankala, A., Lindgren, L., Porkkala, T., Jäntti, V. (1993) Nitrous oxide-mediated activation of the EEG during Isoflurane anaesthesia in patients. Br J Anaesth **70**: 54-57, Fußnote 59, Seite 55.

Yurino, M., Kimura, H. (1995) Comparison of induction time and characteristics between Sevoflurane and Sevoflurane/nitrous oxide. Acta Anaesthesiol Scand **39**: 356-358, Fußnote 105, Seite 72.

Zacny, J. P., Lichtor, J. L., Coalson, D. W., Apfelbaum, J. L., Flemming, D., Foster, V. (1994) Time course of effects of brief inhalation of nitrous oxide in normal volunteers. Addiction **89**: 831-839, Fußnote 88, Seite 67.

Zhang, Ch., Davies, F., Guo, T-Z., Maze, M. (1999) The analgesic effect of nitrous oxide is dependant on the release of Norepinephrine in the dorsal horn of the spinal cord. Anesthesiology **91**: 401-407, Fußnote 46, Seite 48.

Zhou, H. H., Mehta, M., Leis, A. (1997) Spinal cord motoneuron excitability during Isoflurane and nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology **86**: 302-307, Fußnote 49, Seite 50.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Heinrichs möchte ich für die Überlassung des Themas und die individuelle Betreuung, Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Dick für die Rahmenbedingungen, unter denen diese Arbeit entstandt, danken.

Mein herzlicher Dank geht an die Teilnehmer des Expertenmeetings zum Thema „Lachgas“:

Herrn Prof. Dr. med. J. Baum, Herrn Dr. med. G. Fröba, Herrn Prof. Dr. J. Hobbhahn, Herrn Priv. Doz. Dr. med. P. Kessler und Herrn Prof. Dr. J. Scholz, die mir wertvolle Anregungen lieferten.

Danken möchte ich nicht zuletzt Gerhard Schuster für seine Hilfe als Korrektor und größtem Kritiker meines Werkes.

Lebenslauf

26.4.1965	geboren in Saarbrücken als Tochter des Studiendirektors Elmar Maier und seiner Frau Rosi, Familienstand: ledig
1971-1975	Grundschule Heusweiler
1975-1984	Staatl. Warndt - Gymnasium Völklingen- Geislautern
25.6.1984	Allgemeine Hochschulreife
1984-1985	Studium an der Sorbonne, Paris
WS 1985/1986	Medizinstudium Friedrich- Alexander Universität Erlangen- Nürnberg
1986- 1992	Medizinstudium an der Johannes- Gutenberg Universität Mainz
4/1991- 8/1991	Wahlfach Gynäkologie und Geburtshilfe Centre Hospitalier Saint Antoine, Paris
10.4.1992	**3. Staatsexamen**

Beruflicher Werdegang:

27.4.1992	**Teilapprobation**
6/92- 3/94	**Ärztin im Praktikum und Assistenzärztin** in der gynäkologischen Abteilung der Knappschaftsklinik Püttlingen (Chefarzt Dr. W. Adelhardt)
9.12.1993	**Vollapprobation**
5/94-7/94	**Assistenzärztin** Frauenklinik Rheinfelden (Chefarzt Dr. Dieterich)
8/94-6/97	**Assistenzärztin** im Städtischen Klinikum Nürnberg, Frauenklinik I (Prof. Dr. V. Terruhn) Erlös- und Organisationsmanagerin der Klinik
seit 1.7.1997	**wissenschaftliche Mitarbeiterin** der Klinik für Anästhesiologie der Johannes- Gutenberg- Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. Dr. W. Dick)

Mitgliedschaften

DGAI-
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., www.dgai.de

DGGG-
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. , www.dggg.de

AGSWN-
Arbeitsgemeinschaft Südwestdeutscher Notärzte im BAND e.V., www.agswn.de

DGkDK-
Deutsche Gesellschaft für klinische Datenverarbeitung und Kommunikation e.V., www.dgkdk.de

GQMG-
Gesellschaft für Qualitätsmanagement in der Gesundheitsversorgung e.V., www.gqmg.de

ProW-
PRO- Wissenschaft e.V., www.prowissenschaft.de

GMW-
Gesellschaft für Medien in der Wissenschaft e.V., www.gmw-online.de

Kontakt:

Susanne.Maier@uni-mainz.de